Thesis. Leidun. 1911
4821

OVER DEN INVLOED VAN TUBERCULINE OP HET BLOED.

A LE COMTE JR.

M
TEESMUSEUM
AMSTERDAM

LANE
MEDICAL LIBRARY
SEAL OF THE LELAND STANFORD JUNIOR UNIVERSITY
SEMPER VIRENS
1885

Gift of
Mr. William Wreden

4821.

LANE MEDICAL LIBRARY
STANFORD UNIVERSITY
300 PASTEUR DRIVE
PALO ALTO, CALIF.

OVER DEN INVLOED VAN TUBERCULINE OP HET BLOED.

LEESMUSEUM AMSTERDAM
M

OVER DEN INVLOED VAN TUBERCULINE OP HET BLOED.

PROEFSCHRIFT TER VERKRIJGING VAN DEN GRAAD VAN DOCTOR IN DE GENEESKUNDE AAN DE RIJKS-UNIVERSITEIT TE LEIDEN, OP GEZAG VAN DEN RECTOR MAGNIFICUS **Dr. P. J. BLOK**, HOOGLEERAAR IN DE FACULTEIT DER LETTEREN EN WIJSBEGEERTE, VOOR DE MEDISCHE FACULTEIT TE VERDEDIGEN OP DINSDAG 4 JULI 1911, DES NAMIDDAGS TE 4 UUR, DOOR **ADOLF LE COMTE Jr.**, GEBOREN TE DELFT. * * * *

LEIDEN. — N.V. BOEKDR. v/h L. VAN NIFTERIK Hz. — 1911.

LEESMUSEUM AMSTERDAM.

M

Aan mijne Ouders

en

Aan mijne Vrouw.

Bij het eindigen van mijne academische studiën is het mij een aangename taak U, Oud-Hoogleeraren en Hoogleeraren der Medische en Philosophische faculteiten, mijn dank te betuigen voor het van U genoten onderwijs.

Gedurende den korten tijd, dat ik in de praktijk werkzaam ben, is de waarde van Uwe lessen mij steeds duidelijker geworden en in menig moeilijk oogenblik deed de herinnering aan een van Uwe vaste gezegden meer dan mijne geheele boekenstudie!

In het bijzonder dank ik U, Hooggeleerde NOLEN, Hooggeachte Promotor, voor den hulp bij het kiezen van mijn onderwerp, voor de bereidwilligheid, waarmede Gij mij op Uwe afdeeling liet werken en voor den steun, dien ik hierbij van U en Uwe assistenten mocht ondervinden.

Ook aan U, Hooggeleerde TENDELOO, een woord van dank voor de welwillendheid, mij betoond gedurende het jaar, dat ik bij U mocht werkzaam zijn.

Getroffen door het feit, dat er slechts zoo weinig bekend is over de werking van tuberculine op het lichaam of liever over de reactie van het lichaam op tuberculine-injecties, heb ik getracht die werking in het bloed na te gaan en wel speciaal op het aantal witte bloedlichaampjes en de verhouding der verschillende soorten onderling.

De roode bloedlichaampjes heb ik niet nagegaan, daar alle publicaties, op 2 uitzonderingen na, hierin overeenstemmen, dat geen invloed van tuberculine op aantal of vorm der erythrocyten bespeurd is kunnen worden.

Alleen Gramatschikoff [1]) zag in vitro door inwerking van tuberculine „doornappel"-vormen optreden, terwijl Rebaudi en Alf. Lionello [2]) na langdurige kleine doses tuberculine van Maragliano bij gezonde caviae hyperglobulie en vermeerderd haemoglobine-gehalte zagen optreden. Bij de eerste publicatie kan de oorzaak in anisotonie der bijgevoegde tuberculine gezocht worden, terwijl bij de tweede publicatie te weinig blijkt van

---

1) Arbeiten aus den pathol. Instit. zu Tübingen, prof. v. Baumgarten 1891—'92 I. p. 287.

2) Gaz. degli Osped. 1904, p. 740.

controle-onderzoekingen bij niet-getuberculineerde gezonde caviae.

Om de veranderingen in het absolute aantal witte bloedlichaampjes en in de onderlinge verhouding der verschillende soorten te kunnen nagaan, is het van belang den norm te kennen.

Over het absolute aantal zijn in de litteratuur verschillende mededeelingen te vinden, die echter over het algemeen zeer weinig met elkaar overeenstemmen. Om de norm te kunnen bepalen is het m. i. noodzakelijk om een zeer groot aantal volkomen gezonde menschen te onderzoeken. Zeer vele publicaties voldoen reeds niet aan dezen eersten eisch, zooals b.v. die van Rieder [1]), die 20 menschen onderzocht, waarvan 16 de meest verschillende ziekten en afwijkingen hadden! Hij durft dan als norm aan te geven: 7680 per mm^3. bloed voor volwassenen en 9660 per $m.m^3$. bloed voor kinderen, waarvan hij er ook eenigen heeft onderzocht.

Zoo bepaalt Dr. Ludwig Steffen [2]) den norm op 5550 per mm^3. bloed, zonder onderscheid te maken tusschen mannen en vrouwen, na 7 mannen en 11 vrouwen onderzocht te hebben.

Meer betrouwbaar kunnen de mededeelingen van Kjer-Petersen [3]) zijn, die op zeer groot materiaal vond voor mannen 4—5000 voor vrouwen 3—24000 per mm^3. bloed

1) Beiträge zur Kenntniss der Leukozytose und verwandte Zustände des Blutes 1892.

2) Uber blutbefunde bei Lungentuberkulose. Deutsches Archiv. f. Klin. Med. Bd. 98 afl. 4—6, 17 Febr. 1910.

3) Uber die numerische Veahältniss der Lenhozyten bei der Lungentuberkulosen: Beiträge zur Klinik der Tuberkulose V Suppl. 1906.

Hetgeen dus zeggen wil, dat voor vrouwen een eenigszins omschreven getal als norm niet is te bepalen — wat zich wel laat verstaan, als wij zien welke zeer groote schommelingen in het aantal witte bloedlichaampjes zich bv. kunnen vertoonen in verband met menstruatie en graviditeit. Ook Grawitz [1]) onderzocht een vrij groot materiaal en kwam tot 5—10000 als norm, zonder onderscneid te maken tusschen mannen en vrouwen.

Mijns inziens van zeer veel grootcr belang en minder aan wisselingen onderhevig is de procentsgewijze samenstelling van het bloed, de verhouding der verschillende soorten bloedlichaampjes onderling. Hierbij komt nu vóór alles ter sprake in welke soorten de witte bloedlichaampjes in te deelen zijn.

Moeten we hierin geheel meegaan met Ehrlich en Lazarus [2]) die gegrond op het tinctievermogen der granula, volgens vrij éénzijdige kleuring, zonder te vergelijken met kleuringen volgens Leishmann, Jenner enz., negeerend vitale kleuringen als van Zollikofer, tot de bekende 6 normale en 4 pathologische soorten kwamen? Of mogen we de bezwaren, te berde gebracht door Arnold, Hesse, Minkowski e. a. zoo zwaar laten wegen, dat we een autoriteit op dit gebied als Ehrlich niet behoeven te volgen? — Zoo ja, welke indeeling dan aan te nemen? Bij mijn onderzoek heb ik Ehrlich gevolgd, maar evenals v. Müllern [3]) dat gedaan heeft, de groote mononucleaire leukocyt en den overgangsvorm

---

1) Charité Annal. 1891, p. 291.
2) Die Anaemie.
3) Grundrisz der Klin. Blutuntersuchung. Wien 1909.

bij elkaar genomen en hierbij alles ingedeeld wat niet zéker lymphocyt of neutrophile, eosinophile of basophile leukocyt was, afgezien van pathologische vormen.

Hier zij vermeld, dat, als ik spreek over „leukocyten", niet bedoeld wordt de gezamelijke witte bloedlichaampjes, waartoe dan ook de lymphocyten zouden behooren, doch alleen de zoogenaamde polymorphkernige neutrophile leukocyten. De eosinophile en basophile leukocyten zal ik bij die epitetha noemen, terwijl steeds als verzamelnaam voor het geheel „witte bloedlichaampjes" zal gebruikt worden.

Wat nu de normale procentische samenstelling betreft van deze klassen, daarvan worden de meest verschillende opgaven bekend gemaakt.

Dit is zeker voor een deel te wijten aan de wijzigingen, die hierin zoo licht ontstaan onder invloed van spijsvertering, vermoeienis, warmte en koude, en nerveuse momenten, om menstruatie en graviditeit buiten beschouwing te laten — voor een deel echter ook zeker aan het feit, dat twee onderzoekers nu eenmaal nooit tot denzelfden uitkomst schijnen te kunnen komen.

Terwijl ook de eene haematoloog voor lymphocyten en neutrophile leukocyten een zône van 5% aanneemt, zooals Naegeli c. s., heeft een andere die uitgebreid tot 10%, in elk geval voor de lymphocyten, zooals von Müllern e. a.

Zoo geeft Naegeli op: 20—25% lymphocyten, 3—5% overgangsvormen en mononucleairen, 65—70% neutrophile leukocyten en 2—4% eosinophilen, $^1/_4$—$^1/_2$% basophile leukocyten of mestcellen.

Hoewel hierdoor een ideé krijgend over de normale samenstelling, is de noodzakelijkheid van een stelselmatig scherp onderzoek over zeer groot materiaal niet te ontkennen. Immers hoe langer hoe meer blijkt voor den medicus-practicus bij verschillende ziektetoestanden het bloedonderzoek een machtig hulpmiddel voor het vaststellen der diagnose of een controle bij de ingestelde therapie te zijn. En hoe kunnen nu kleinere afwijkingen in het bloedbeeld geconstateerd worden als het normale slechts binnen zoo wijde grenzen bepaald is?

Behalve het physiologisch bloedbeeld was voor mijn onderzoek ook noodig de bekendheid met den invloed, die de tuberculose er op uitoefent.

In de litteratuur hierover bestaat de grootst mogelijke oneenigheid, terwijl de een zeer duidelijke afwijkingen in het bloedbeeld onder invloed aan tuberculeuse processen beschrijft, ja zelfs de diagnose tuberculose bij ontbreken van andere zèkere symptomen, bij normaal bloedbeeld uitsluit (L. Steffen) [1]), ontkent de ander allen eenigszins duidelijken invloed van tuberculine op het bloed. Over het algemeen echter worden conclusies getrokken uit veel te weinig materiaal; zoo bijv. constateeren J. Mendl en A. Selig [2]) dat het aantal witte bloedlichaampjes meest iets vermeerderd is (maximum 12800) maar niet parallel aan den ernst van 't proces. Wat de verschillende vormen betreft, schenen alleen de neutrophile leukocyten in zware gevallen vermeerderd

---

1) Ueber Bentbefunde bei Lungentuberkulose. Deutsches Archiv. f. Klin. Med. Bd. 98 afl. 4—6 16 Febr. 1910.

2) Prager Med. Wochenschrift 1907 No. 41.

te zijn, terwijl in die gevallen de eosimophilen bij mannen verminderd, bij vrouwen dan eens vermeerderd, dan weer verminderd waren.

Dit als resultaat aan een onderzoek van 20 gevallen in v. Jaksch kliniek.

Daar in zware gevallen mogelijk een secundaire infectie bestaat, kan 't vermeerderd aantal neutrophile leukocyten op rekening daarvan gebracht worden en blijft van dat onderzoek alleen een mogelijke lichte vermeerdering van witte bloedlichaampjes en dat terwijl het normale getal zoo twijfelachtig is.

Zoo vindt ook Umberto Carpi [1]), zonder het aantal onderzochte patiënten te noemen, bij gesloten tuberculose geen noemenswaardige afwijkingen in het bloedbeeld. Maar dadelijk bij het „open" worden een stijgend aantal witte bloedlichaampjes. In tuberculeuse exsudaten vond hij een bijna absolute lymphocytose.

Ook de onderzoekingen van Sörensen [2]), Reinert [3]), Halbron [4]), Halla [5]) e. a. zijn niet voldoende overtuigend.

Beter onderzoek, doch ook niet scherp en juist genoeg publiceeren von Stein [6]) en Erbmann, die tot de conclusie komen, dat slechts leukocytose bestaat bij:

a. kavernenvorming

---

1) Med. Kliniek No. 22 1907.

2) Undersögelser om Antallet af röde og kvide Blodlegemer etc. Köbenhavn 1876.

3) Die Zählungen der Blutkörperchen und deren Bedeutung etc. 1891.

4) Revue de la Tuberculose. Octobre 1903.

5) Zeitschrift für Heilkunde. Bd. IV. 1883.

6) Zur Frage der Leukocytose bei tuberkulösen Prozessen. Deutsches Archiv. f. klin. Med. Bd. 56 p. 323.

b. chromische etteringen, als gevolg van carieuse processen

c. terminale exsudative ontstekingsprocessen

d. hyperplasie der lymphklieren in gevallen, die zonder uitgebreid verval verliepen.

Bezançon [1]), de Jong en de Serbonnes trekken de volgende conclusie uit hun onderzoek:

Zij noemen het onmogelijk de onderlinge verhouding der witte bloedlichaampjes vast te stellen, als men vast houdt aan de 3 anatomische stadia van tbc. De schrijvers hebben het dan ook alleen maar nagegaan bij de verschillende phasen bij een „poussée évolutive". Zij verkrijgen dan deze uitkomsten:

Au début de la poussée: leukocytose avec polynucléose, comme cela est de règle dans la plupart des maladies infectieuses.

2ième stade: mononucléose (45 %).

3ième stade (retour de la température à la normale) poussée d'éosinophiles (6 à 12 %). Cette poussée d'éosinophiles pertiste longtemps aprês la terminaison de l'accident aigu. Elle constitue la caractéristique des périodes d'acalmie. C'est elle en effet qu'on retrouve dans les formes latentes, tandis que dans les formes à marche rapide, la leucocytose avec polynucléose persiste jusqu'à la mort, et l'éosinophilie sanguine disparaît.

L. Steffen [2]) daarentegen vindt het totaal aantal witte

---

1) Bulletin medical le 18me Août 1909.

2) Ueber Blutbefunde bei Lungentuberkulose. Deutsches Archiv f. Klin. Med. Bd. 98, afl. 4—6. Febr. 1910.

bloedlichaampjes met de in- en extensiteit van het proces stijgen, met de hoogste waarden bij de zwaarste processen, doch vindt soms bij lichte gesloten topprocessen relatief hooge getallen en bij vrouwen meer schommelingen dan bij mannen. Wat de verschillende vormen betreft, vindt hij in de lichtste gevallen zeer duidelijk de lymphocyten vermeerderd, in de zwaarste juist de neutrophile leukocyten. —

Hij zoekt zelf de verklaring in de infectie of het n.l. reine tbc. of een secundaire infectie is, en wil dat steunen door de pathologisch-anatomische vorming der tuberkels, zeggende, dat die, behalve door epitheliale en reuzencellen, eerst gevormd worden door lymphocyten en later bij secundaire infectie eerst door neutrophleukocyten.

Afgezien van het gewaagde, de verklaring van een algemeen verschijnsel te zoeken in een zoo plaatselijk, vergeet hij, dat in de eerste 10 uur in elk geval neutroph. leukocyten de tuberkel beginnen te vormen, zooals meermalen door experimenten aangetoond is o. a. door J. F. Heymans [1]).

Arneth [2]) schrijft:

Es handelt sich dennach bei der Tuberculose um eine Erkrankung deren Blutzellenangriffspunkte hauptsächlich auf der Seite des weissen Blutkörperchen und wie sich zeigte speciell auf der Neutrophile gelegen sind ....

---

1) Archives internat. de Pharmacologie et de Therapie, XVI, 245, 1906.
2) Münchner med. Wochenschrift, 1905, No. 12.

Was die Gesamtleukozytenzählresultate bei den fieberlosen Fällen anlangt, so bewegen sich bei mässig, schwer oder wenig veränderten Blutleben die Werte meist unter 10000 pro kubik millimeter — je geringer die Gesamtzahl und je schwerer das Blutleben geschädigt ist, ein desto ungünstiger Befund liegt immer vor, umgekehrt scheint das Ansteigen der Leukozytenzahl nur dann als günstig zu betrachten zu sein, wenn es gleichzeitig mit einer Besserung des Blutlebens einhergeht.

Bei fieberhaften Verläufe.... die Gesamtzahlen weisen hier im algemeinen höhere Werte auf, ziemlich oft solche über 10000.

Nagegaan bij de tuberculinekuur volgens Götsch, vond hij: In einem Teil der Fällen bei denen mit der Tuberkulinkur das günstigste Resultat erreicht wurde, konnte Schritt für Schritt mit der Steigerung der Tub. dosis, damit wohl auch der des Immunitätsgrades, eine zunehmende Sanation, des Neutrophilen Blutlebens konstatiert werden.

.... Die Hauptbesserung des Blutbefundes machte sich jedemal am stärksten gegen Ende der Kur geltend wo die grössere Dosen zur Applikation kamen.

Hij raadt aan zelfs eenigen tijd na 't eind van de kuur 't bloedbeeld na te gaan, daar 't dan nog duidelijker wordt.

Dr. R. Ker-Petersen [1]) komt tot deze conclussies:

1. Er bestaat geen vaste verhouding tusschen extensiteit van het longproces en 't leukocytental.

---

1) Beitäge zur Klinik der Tuberkulose V, Supplement 1906.

2. Afebriele manlijke patiënten (I en II stad.) hebben een leukocytental, dat dat van gezonden nabijkomt — hoe passiever 't proces, des te lager 't niveau der kurve.

3. Afebriele manlijke patiënten (III stad.) met destruktieve processen hebben een inconstante kurve, die eenige inhomogeniteit vertoont.

4. Temperatuur- en leukocytencurve kunnen bij korte koortsaanvallen in het III^{e} stad. of parallel, òf tegengesteld, òf onafhankelijk van elkaar gaan. Geheel fout is het, dat een hoog leukocytental gunstig zou zijn — meest in alle gevallen was daar 't getal hoog, waar de prognose slecht was.

De groote waarde, die velen hechten aan het zg. Arneth'sche bloedbeeld, verplichte mij na te gaan, wat in de litteratuur hieromtrent vermeld staat, hoewel bij mijn onderzoek zal blijken, dat en waarom ik er niet zoo groote waarde aan kan hechten.

Zooals ik bekend te zijn onderstel, deelt Arneth de polynucleaire neutrophile leukocyten in 5 klassen in volgens het aantal kernen, dat zij bevatten. Verder maakt hij in elke klasse nog onderverdeelingen naarmate het aantal ronde en het aantal slangvormige of gelobde kernen. — Zoo bevat bv. de 4^{e} klasse neutrophile leukocyten met 4 kernen en heeft 5 onderafdeelingen: *a.* met 4 ronde kernen, *b.* met 3 ronde en 1 slangvormige, *c.* met 2 ronde en 2 slangvormige, *d.* met 1 ronde en 3 slangvormige en *e.* met 4 slangvormige.

Nu beweert hij, dat de procentische verhouding der

5 klassen bij ieder gezond mensch ongeveer dezelfde is en wel in de 1e klasse 5%, in de 2e 35%, in de 3e 41%, in de 4e 17% en in de 5e 2% van het aantal polynucleaire neutrophile leukocyten.

Bij verschillende ziektetoestanden zou nu volgens hem het procentcijfer der eerste klassen stijgen, dat der laatste klassen dalen, en nu wil hij de prognose bij een ziektegeval bepalen door dit bloedbeeld na te gaan.

Het blijkt dan volgens Arneth [1]) zelf, dat bij tuberculose elk bloedbeeld kan voorkomen, van het beste tot het allerslechtste, hij kent er prognostische waarde aan toe en regelt er c. q. de tuberculinekuur naar.

K. Dluski [2]) en M. Rospendrikowski komen na lange onderzoekingen tot het besluit, dat bij tuberculose bijna steeds het neutrophile bloedbeeld karakteristiek afwijkt van het normale en wel parallel met het ziekteproces, zoodat het prognostisch van groot belang is.

C. A. Treuholtz [3]) vereenvoudigt de Arnethsche methode en voert een index in, die dan bij normale menschen steeds onder de 70 blijft en bij tuberculeusen bijna steeds hooger blijft. Hem is die index eene handwijzing bij de behandeling der patiënten.

Zoo hecht ook v. Bonsdorff [4]) zeer groote waarde aan het bloedbeeld van Arneth voor de prognose, evenals Figenskow.

---

1) Zeitschrift für Tuberkulose und Heilstättenwesen, 1905 Bd. VII.
2) Gazeta Lek. 1908 No. 7, 8 en 9.
3) Medical Record Mar. 21 1908.
4) Verslag 6e Nordischer Kongress f. innere Medizin in Skaje. 28—30 Juni 1909.

Wanneer we nu nagaan, wat er bekend gemaakt is omtrent onderzoekingen over de werking van tuberculine op het bloed, dan is dit bijzonder weinig, als we de onvolledigen en onvoldoenden ter zijde leggen.

Slechts één onderzoeker Dr. Uhl [1]). heeft de werking van verschillende soorten tuberculinen op het bloed nagegaan, door van ieder 5 patiënten 4 maal op het Arnethsche bloedbeeld te onderzoeken en komt tot de conclusie, dat er geen verschil in bestaat. Daar zijn materiaal bijna geheel uit vrouwen bestond, geeft hij geen leukocytengetallen op.

Verder stemmen de verschillende mededeelingen weer zeer weinig overeen, en bewijst de een overtuigend, wat de ander juist even overtuigend als onwaar heeft bewezen.

Zoo stelt Botkin [2]) vast:

1. Na een tuberculineinjectie ziet men eene akute leukocytose van alle vormen.

2. Den dag na de injectie daalt het getal leukocyten snel, waarbij waarschijnlijk vele vernietigd worden: meer bloedplaatjes bij de temperatuurdaling.

3. De tuberculinereactie in het bloed kan optreden zonder temperatuurreactie.

4. Eosinophilie treedt behalve bij de chronische uitslagen ook op bij de acute, snel (soms in enkele uren) genezende, na injectie van tuberculine.

5. De tuberculinereactie treedt op 16—24 uur na de injectie.

---

1) Beiträge zur Klinik der Tuberkulose Bd. VI 1906.
2) Botkin: Deutsche Med. Wochenschrift 1892 No. 15.

Bisschoff[1]) stelt vast, dat tuberculine leukocytose verwekt, zonder vóór de tuberculineinjectie te tellen en zonder iets van verdere omstandigheden (koorts, tijd van de telling) te vermelden, terwijl hij telt verdunningen van $^1/_{100}$.

Ehrlich[2]) zegt: na een tuberculineinjectie kan eene absolute vermeerdering van lymphocyten in het bloed ontstaan. Hetzelfde publiceeren ook: Minkowsky[3]), Sahli[4]) en v. Grawitz[5]). v. Grawitz[6]) heeft bovendien eene vermeerdering van eosinophilen gevonden in twee gevallen, waarvan het ééne een asthma-lijder was, terwijl in het tweede darmparasyten niet uitgesloten waren.

Rieder[7]), Prior[8]), Botkin[9]), Tschistowitsch[10]) e. a. komen tot deze conclusie:

Door eene tuberculine-injectie worden de roode bloedlichaampjes niet beïnvloed, daarentegen vermeerderen zich vrij constant de witten. Deze leukocytose is niet belangrijk en gaat snel voorbij.

Ook deze publicaties berusten op het onderzoek van slechts klein materiaal (4—9 gevallen) telkens slechts 3 of hoogstens 4 maal na de injectie onderzocht werd.

Fauconnet[11]) komt, op grond van 34 bloedonderzoeken

---

1) Bischoff: Inaugural-Dissert. Berlin 1891.
2) Ehrlich: Nothnagel Handbuch Bd. VIII I p. 69.
3) 17e Kongress f. innere Medizin, 1899.
4) Lehrbuch der Untersuchungsmethoden, III, Aufl. 1902, p. 647.
5) Klin. Pathologie des Blutes, Berlin 1902.
6) Charité-Annal. 1891, p. 291.
7) Beiträge zur Kenntnis der Leukozytose 1892, Leipzig, p. 153.
8) Münchner Med. Woch. 1891, p. 64.
9) Deutsche Med. Wochenschrift, 1892, No. 15.
10) Berliner Klin. Woch. 1891, No. 34, p. 835.
11) Deutsches Archiv f. klin. Medizin 1905, Bd. 82, p. 167.

bij, met tuberkuline behandelde, patiënten, en van enkele dierproeven, tot de volgende conclusie:

„Uit onze onderzoekingen mogen we besluiten, dat eene specifieke invloed op de lymphocyten door tuberculine of door de aanwezigheid van tuberculeuse haarden in het lichaam niet bestaat. We hebben gezien, dat het tuberculeuse gif, als andere bacteriegiffen alleen polynucleaire neutrophile cellen aan kon lokken.

„Na een tuberculine-injectie neemt het aantal witte bloedlichaampjes ± 2000 per mM.^{3} toe, het aantal neutrophile leukocyten ± 3000 en dus nemen alle andere soorten ± 1000 af.

Ook een met tuberculine gevuld buisje subcutaan bij een konijn gebracht, bevatte slechts neutrophile leukocyten.

„De eosinophilie, die anderen vinden komt op rekening van mede bestaande asthma, helminthiasis of chronische huidziekte."

Op de waarde van deze conclusies en de bewijskracht van zijn onderzoek kom ik later nog even terug.

Dr. N. W. Uskoff [1]) deelt mede, dat tuberculine-injecties (Koch) eene vermeerdering van het aantal witte bloedlichaampjes te voorschijn roepen, grootendeels veroorzaakt door eene vermeerdering van het aantal leukocyten (polynucleaire neutrophile).

Hiermede heb ik een kort overzicht gegeven van de voornaamste litteratuur, die onder mijn bereik was.

---

1) Verhandlungen d. Vereins d. russischen Aertze zu St. Petersburg. 1891.

Techniek van het onderzoek.

Toen ik mijn onderzoek begon, was het mijn plan het absolute aantal witte bloedlichaampjes van den patiënt te bepalen in de Thoma-Zeiss-telkamer, na het in een Zeiss'mengpipet opgezogen bloed met een 1% azijnzuuroplossing 10-voudig verdund te hebben, terwijl ik de procentische samenstelling wilde bepalen uit gefixeerde gekleurde praeparaten. — Daar de telling in de telkamer vermoeiend is, omdat de ongekleurde witte bloedlichaampjes betrekkelijk weinig in het oog springen, en omdat microscopische onreinheden in telkamer, dekglas of een der lenzen vaak moeilijk van een leukocyt te onderscheiden zijn, zocht ik naar eene kleuring, om zoo die nadeelen te ondervangen. — Zoo beproefde ik ook de kleuring, aangegeven door Dr. Zollikofer [1]) en kwam hiermede na eenige oefening tot zulke goede resultaten, dat mijn onderzoek zeer vereenvoudigd kon worden.

Bij goede toepassing n.l. van Zollikofer's methode zijn de verschillende soorten van witte bloedlichaampjes zoo goed te herkennen, dat direct in de telkamer, behalve het absolute aantal, ook de procentische samenstelling gemakkelijk en zeker bepaald kan worden. Het groote nadeel van de methode is, dat na eenigen tijd,

---

1) Die Hämatologische Technik. Dr. H. Schriede und Dr. O. Naegeli.

± 30 minuten, neerslagen ontstaan en de kleuring langzamerhand onduidelijk wordt.

Hier tegenover staan vele voordeelen, zooals:

1. Eenvoudigheid, daar 't maken van praeparaten kan vervallen.

2. Minder vereischte technische vaardigheid — immers het maken van volkomen goede praeparaten vereischt groote oefening en vaardigheid; als de praeparaten niet aan de hoogste eischen voldoen, is de telling onbetrouwbaar.

Bijvoorbeeld: eenige stolling in den bloeddruppel vóór het praeparaat gemaakt is, geeft een sterke vermindering van het aantale neutrophile leukocyten, zooals ik zelf eenige malen heb gevonden en ook bij anderen bevestigd heb gezien.

3. Verscher bloed; d. w. z. 5 minuten nadat het bloed het lichaam heeft verlaten, ligt het onder de microscoop, terwijl het in dien tijd alleen in aanraking is geweest met een $4^0/_{00}$ formoloplossing. En de onderzoeker is gedwongen zoo snel te werken, daar anders de kleur verloopt.

Als we hier tegenover stellen het maken van een Ehrlich's triacid-praeparaat, dan zien we, dat dit eerst eenige minuten moet uitdrogen aan de lucht, liefst zelfs 24 uur, daarna $^1/_2$ uur op 125° C. verhit worden, en dan 5 minuten gekleurd worden met triacid, wat afgezien van de sterke kleurstoffen toch bestaat uit ongeveer 30 % alcohol en 12 % glycerine! Na zoo'n behandeling kan m. i. niet veel van den natuurlijken bouw en samenstelling van het bloedlichaampje meer over zijn.

Zeker zijn de kleuringen volgens Jenner of Leishmann minder moorddadig, maar toch moeten de praeparaten eerst eenige minuten aan de lucht drogen, en worden dan behandeld met de kleurstoffen, die bestaan uit absolute methylalcohol. Vandaar dat zoo vele beginners den indruk krijgen, dat witte bloedlichaampjes platte schijfjes zijn met platte kernen. Bij de kleuring volgens Zollikofer nu is zeer duidelijk de bolvorm te zien. Ik kom hier nader op terug bij de bespreking van de Arneth'sche bloedbeelden.

In den eersten tijd van mijn onderzoek heb ik mijne uitkomsten steeds gecontroleerd met tellingen van praeparaten, gekleurd met triacid volgens Ehrlich, volgens Jenner en volgens Leishmann. Steeds waren de uitkomsten gelijk, in acht genomen eene breedte van enkele procenten, die 2 tellingen van denzelfden druppel bloed met elkaar steeds verschillen.

De kleurmethode volgens Zollikofer wordt in de meeste haematologische werken wel genoemd, al is 't vaak met kleine letters [1]), maar uit het oordeel der verschillende schrijvers blijkt, dat zij hoogstens een enkele maal die kleuring toegepast hebben. En evenals nu een triacid praeparaat van een beginner en een van Ehrlich zullen verschillen als dag en nacht, zoo moet men ook vrij vaak volgens Zollikofer gekleurd hebben om de eigenaardigheden ervan te kennen.

---

1) S. H. Schridde & Dr. Otte Naegeli: Die haematologische Technik 1910, Jena, blz. 118.
Dr. Karl v. Müllern: Grundrisz der Klin. Blutuntersuchung. 1909, Wien.

Methode van Zollikofer.

Men gebruikt 2 oplossingen, die in donker bewaard moeten worden:

I.	Methyleenblauw B X (Grübler)	0,05 gr.
	formaline conc. 40 %	1,00 cc.m.
	Aq. dest.	100,00 „
	bene filtra!	
II.	Eosine w. g. (Grübler)	0,05 gr.
	formaline conc. (40 %)	1,00 cc.m.
	Aq. dest.	100,00 „
	bene filtra!	

Zollikofer zelf geeft aan deze 2 in gelijke deelen te mengen en dan direct als verdunningsvloeistof in de mengpipet te gebruiken, doch veel beter bevalt mij de wijziging van Riebes [1]) om eerst de methyleenblauw-opl. op te zuigen tot ongeveer de helft van het bolletje, eenige oogenblikken te wachten en dan de eosine-opl. bij te zuigen, tot het merkteeken. Al naarmate men de kernkleuring of de granula meer op den voorgrond wenscht te brengen, zuigt men meer of minder methyleenblauw op, vrij spoedig leert men dat goed schatten.

Na ontvetten van de huid van den vingertop met aether, span ik de Francke'sche naald. Nu doe ik in 2 glazen bakjes wat van de 2 oplossingen. Ik prik dan den patiënt, veeg de eerste bloeddroppel weg met een watje, omdat daar vaak enkele epitheelcellen in zijn, zuig nu gelijkmatig, niet te snel, bloed in de mengpipet tot de 1 en direct oplossing I uit het ééne bakje tot de helft van het bolletje, wacht ± 30 seconden en

1) Münchner Med. Wochenschrift 1906, No. 31.

zuig dan langzaam opl. II bij tot de 11. Nu doe ik een passend stuk elastiek om de pipet, schudt dadelijk krachtig en blijf ongeveer 5 min. schudden. Zoo er door onvoorzichtig te woest opzuigen der kleurstoffen luchtbelletjes in ontstaan zijn, mislukt de kleuring of beantwoordt in alle geval niet aan de te stellen eischen. Zoo er tusschen het opzuigen van het bloed en van den kleurstof te lang gewacht wordt en er eene lichte stolling in het bloed ontstaan is, zijn de bloedlichaampjes niet meer regelmatig te verdeelen, zij blijven geklonterd. Zoo de mengpipet niet volkomen schoon is en bijv. een spoor zuur of alcohol of aether bevat, is de kleuring onvoldoende of slecht.

Als men nu niet het absolute aantal of de procentische samenstelling wil nagaan, maar meer de bloedlichaampjes op zich zelf, de kernen of de granula, dan kan men een drupje uit de pipet op een vetvrij dekglaasje opvangen en dit leggen op een objectglas, zoodat er een capillaire vloeistoflaag ontstaat. Nu kan men met groote vergrooting, b.v. immersie, de bloedlichaampjes heen en weer zien bewegen en rollen, zoodat zij, hunne kernen en granula, van alle kanten te bekijken zijn. In dit soort praeparaten heb ik enkele malen waargenomen het uitsteken van een protoplasmaarmpje, zooals ook door Riebes beschreven, doch de mogelijkheid is niet uitgesloten, dat aan het bolletje een protoplasma uitsteeksel zit aan boven- of onderzijde, en dus in projectie niet te zien, dat door omrollen van het bolletje in het vlak van instelling komt, en het aldus schijnt of het uitgestoken wordt. Bij goede

kleuring vertoonen zich de lymphocyten met een sterk getingeerde, blauwe, ronde kern, waarin een of twee kernlichaampjes; het protoplasma is zeer zwak getingeerd, zoodat de grens tusschen kern en protoplasma zeer duidelijk is. Bij de kenmerkende eigenschappen van de lymphocyt wil ik liever niet de smalle protoplasma-zoom noemen, daar er wel degelijk lymphocyten kunnen voorkomen met vrij breede protoplasma-zoom, al hellen die vormen misschien naar het pathologische over, zooals von Müllern beschrijft.

De neutrophile leukocyt wil ik liever noch polynuclair noemen, omdat er voorkomen met 1 kern, noch polymorphkernig, omdat er voorkomen met ronde kernen. Hij is kenbaar aan een of meer goed gekleurde kernen — minder donker getingeerd echter als die der lymphocyten — een zeer licht rood, bijna ongekleurd protoplasmo waarin paarsch-violette korrels in zeer wisselend aantal en grootte.

Eosinophile leukocyten zijn meestal grooter dan de neutrophile, hebben een of twee goedgekleurde lichtblauwe kernen, lichtrood protoplasma waarin helderroode tot geelroode korrels, die veel grooter dan de neutrophile granula, vaak duidelijke staafsjesvorm hebben en met elkaar samen schijnen te hangen.

Basophile leukocyten, mestcellen, hebben een minder goed gekleurde kern, die moeilijk af te grenzen is, vooral daar het protoplasma vrij sterk blauw gekleurd is, waarin lichter blauwe tot ongekleurde korrels.

Mononucleaire leukocyten zijn groote cellen (3 × een rood bloedlichaampje) met groote, tamelijk goed ge-

kleurde, blauwe, ronde kern en breed protoplasma, waarin een zwakblauwe struktuur te zien is.

Roode bloedlichaampjes zijn onzichtbaar, behalve als zij een kern of een parasiet bevatten. Bloedplaatjes zijn blauw gekleurd.

Voor elke bepaling telde ik 3 maal, soms 4 maal, de telkamer, die ik alleen goed achtte, als zij geheel gevuld was en duidelijk de Newton'sche ringen vertoonde. Uit de 3 tellingen berekende ik telkens de gemiddelde waarde.

Steeds heb ik getracht van de patiënten, vóór zij met tuberculine behandeld werden, herhaalde malen het bloed te onderzoeken, om een beeld van hunne normale samenstelling te krijgen. Door allerlei omstandigheden echter kreeg ik eenige patiënten eerst tot mijne beschikking, nadat zij reeds tuberculineinjecties gehad hadden.

Ik onderzocht het bloed 's morgens tusschen 9 en 11 uur en lette er op, dat de patiënten er vóór geen werk gedaan, niet geloopen en vooral geen bad of douche gehad hadden.

Het komt er dus op neer, dat zij hun ontbijt gebruikt hebben en dus doemt het spookbeeld der „spijsverteringsleukocytose" op, dat echter m. i. niets dan een spookbeeld, geen werkelijkheid is. Hoewel de verdedigers aan de spijsverteringsleukocytose niet zoozeer het ontbijt, als wel de meest eiwitrijke hoofdmaaltijd de schuld ervan geven, acht ik het toch van belang een gedeelte van de litteratuur er over na te gaan.

Grawitz [1]) beschrijft het begin van den strijd, hoe eerst Virchow de leukocytose, die hij in den namiddag

---

1) Klin. Pathologie des Blutes. 1902, Berlin.

vond, afhankelijk stelde van de spijsvertering, hoe er later speciaal eiwitrijke stoffen voor geeischt werden, hoe Grancher, Hagen, Halla e. a. hem tegenspraken, terwijl Sörensen hem gelijk gaf, hoe verder Hoffmeister en Pohl er dierproeven over namen, waarvan de laatste tot de conclusie kwam, dat het in den darm geresobeerde eiwit in den vorm van levende leukocyten aan het organisme toegevoerd werd.

Rieder ontkent den invloed van de spijsvertering en Japha [2]) meent uit zijne onderzoekingen het besluit te kunnen trekken, dat die middagleukocytose een periodische golf is en onafhankelijk van de maaltijden. Eindelijk heeft Bruhn-Fåhraeus [3]) proeven genomen, waarvan dan het meest belangrijke dit is, dat hij bij volkomen vastenden ook 's middags een leukocytose vond, en dat, als hij eerst later een proefmaaltijd gaf, daarna geen leukocytose duidelijk aan te toonen was.

We mogen dan ook wel aannemen, dat die paar boterhammetjes geen invloed op het leukocytenaantal uitoefenen. Bij mij zelf vóór en na het ontbijt was op 3 verschillende dagen het aantal leukocyten ongeveer gelijk.

Als tuberculine werd gebruikt de Neutuberculine Bacillenemulsion, waaraan bij een gedeelte der onderzoekingen Jodium toegevoegd werd volgens dit recept:

Jodet. natric.	400 mgr.
Jodii pur.	200 „
Sol. Na physiol.	100 gr.

2 milligr. op 1 c. M³. standaard bacillenemulsie.

2) Jahrbuch der Kinderheilkunde NF. Bd. 52.
3) Nord. Med. Archiv. 1897. No. 15 en 20.

In de tabellen wordt dit aangegeven door + I. of z. I. (zonder Iodium). Steeds werd met een minimale dosis begonnen $^1/_{100000}$ mgr. en langzaam gestegen, zooveel mogelijk met vermijding van sterke reactie, zooals o. a. door Bandelier-Roepke [1]) aangegeven is in hun Lehrbuch der spezifischen Diagnostik und Therapie der Turberkulose blz. 143. De injecties werden gegeven zonder te letten op de reactie van het bloed, alleen afgaande op temperatuur en algemeene reactie. In het algemeen blijkt uit de door mij gemaakte curven, dat de reactie van het bloedbeeld veel langer aanhoudt, dan die van de temperatuur. Uit dit alles wordt het duidelijk, waarom slechts een enkele keer eene reactie van het bloedbeeld geheel afloopt, terwijl meestal tijdens die reactie eene nieuwe injectie haar invloed doet gelden. Bij enkele patiënten was het mij slechts mogelijk een paar dagen het bloed te onderzoeken, daar zij in loopende behandeling slechts 2 of 3 dagen opgenomen werden, om eene injectie te ontvangen en het eind van de temperatuurreactie af te wachten.

Daar ik 1° geen grove verschillen in de reacties bij de verschillende tuberculosevormen, die ik onderzocht, gevonden heb, 2° mijn materiaal niet uitgebreid genoeg kon zijn om eenige waarde aan eene indeeling te hechten en 3° de indeeling der verschillende stadia moeilijk en subjectief is en bij statistische gegevens licht aanleiding tot fouten geeft, zal ik de verschillende gevallen achter elkaar bespreken, bij ieder de korte status praesens

---

1) Lehrbuch der spezifischen Diagnostik und Therapie der Tuberkulose.

gevende. Voor het gemakkelijke overzicht heb ik ten slotte van elk geval een curve gemaakt, waaraan de fouten van de meeste curven kleven, dat nl. de lijnen niet het juiste verloop aangeven, doch niets zijn dan de verbindingen van 2 punten die ieder het momenteele beeld aangeven. Zoo ik al bij de bepaling van het geheele aantal witte bloedlichaampjes door techniekfouten of vergissingen bij het tellen onnauwkeurige uitkomsten mag verkregen hebben, is de procentische samenstelling zeker veel nauwkeuriger, daar bijv. de vulling van de telkamer en van de mengpipet daar geen invloed op kunnen hebben.

N°. 1. Ho. oud 26 jaar.

Pols 72 normaal — temperatuur: subfebriel — hoest, geeft op — in sputum veel tub. bacillen.

Thorax: asymmetrisch: links minder gewelfd.

Percussie: voor: links supraclaviculair iets korter toon dan rechts — idem op linker clavicula en in 1ste intercostaal ruimte.

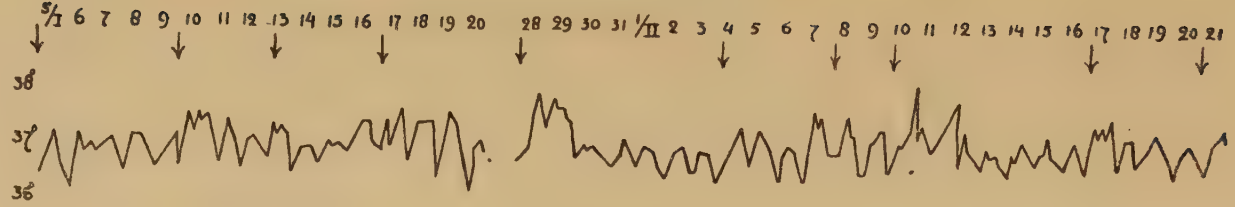
Achter: links in top korter en hooger toon dan rechts — lichte tympanie.

Auscultatie: voor: rechts in top verscherpt ademgeluid, fijne crepiteerende rhonchi, verlengd exspirium — piepen. Links 't zelfde in zwakker graad.

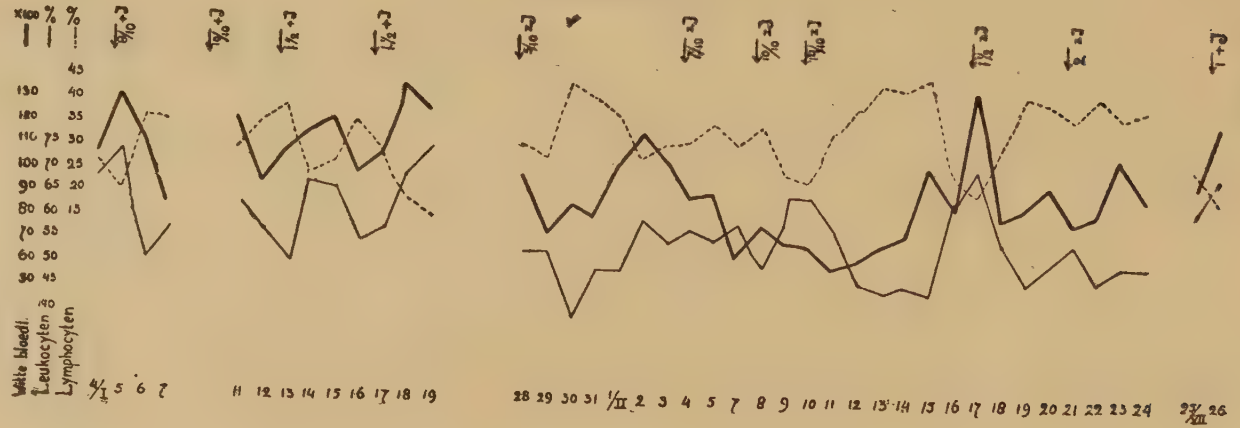
Achter: rechts zwak inspirium, talrijke vochtige rhonchi — verlengd brommend expirium — over de bovenkwab inspiratorisch knetteren. Links 't zelfde als rechts maar zwakker.

No. 1. Ho.

Temperatuur-curve.



Bloed-curve.



Datum.	Uur van injectie.	Uur van bloedonderzoek.	Absoluut aant. witte bloedlich.	Procentische samenstelling.
4/I		11 v.m.	10800	27 % lymphocyten 3 % overgangsvormen 69 % leukocyten 1 % eosinophilen
5/I	10 v.m.			injectie $^{8}/_{10}$ m. g. bacillenemuleie + I.
		2 n.m.	13200	20.9 % lymphocyten 2.8 % overgangsvormen 75.1 % leukocyten. 12 % eosinophilen
6/I		11 v.m.	11200	37.6 » » 4.4 » » 52.4 » » 4.4 » »
7/I		11 v.m.	8500	35.3 » » 3.2 » » 58.8 » » 2.3 » »
10/I	12 m.			injectie $^{10}/_{10}$ m. g. bacillenamulsic + I.
11/I		10 v.m.	12300	30 % lymphocyten 2.7 % overgangsvormen 64 % leukocyten 2.5 % eosinophilen
12 I		10 v.m.	9400	35.9 » » 2,4 » » 57.8 » » 3.9 » »
13/I	10 v.m.			injectie van $1^{1}/_{2}$ m. g. bacillenemulsie + I.
		11 v.m.	11000	39 % lymphocyten 3.6 % overgangsvormen 52 % leukocyten 4.5 % essinophilen
14/I		11.15 v.m.	11700	24.7 » » 3.3 » » 68.2 » » 3.4 » »
15/I		11.15 v.m.	12100	28 » » 2.5 » » 66.7 » » 2.4 » »
16/I		11.15 v.m.	10000	36 » » 3 » » 56 » » 3 » »
17/I	10 v.m.			injectie van $1^{1}/_{2}$ m. g. bacillenemulsie + I.
		12 m.	10900	30.2 % lymphocyten 2.8 % overgangsvormen 59.5 % leukocyten 6.2 % eosinophilen
18/I		11.15 v.m.	13900	20.8 » » 2.8 » » 71.8 » » 4.3 » »
19/I		11 v.m.	12800	15.6 » » 2.1 » » 77.3 » » 4.6 » »
28/I	10 v.m.			injectie van $^{5}/_{10}$ m. g. bacillenemulsie z. I.
		2 n.m.	10000	31 % lymphocyten 8 % overgangsvormen 54 % leukocyten 6 % eosinophilen
29/I		11 v.m.	7600	28.9 » » 11.0 » » 53.8 » » 3.9 » »
30/I		11 v.m.	8900	45 » » 7.8 » » 40.4 » » 5.6 » »
31/I		11 v.m.	8300	42.1 » » 3.6 » » 50.5 » » 3.6 » »
1/II		2 n.m.	10600	38.6 » » 3.7 » » 50.8 » » 6.6 » »
2/II		11 v.m.	11900	29.4 » » 7.5 » » 61.3 » » 1.6 » »
8/II		2 n.m.	10600	32.2 » » 4.1 » » 56.6 » » 2.1 » »
4/II	9.30 v.m.			injectie van $^{7}/_{10}$ m. g. z. I.
		4 n.m.	9100	32.9 % lymphocyten 4.4 % overgangsvormen 58.1 % leukocyten 4.4 % eosinophilen

Datum.	Uur van injectie.	Uur van bloedonder-zoek.	Absoluut aant. witte bloedlich.	Procentische samenstelling.
5/II		11 v.m.	9200	36.9% lymphocyten 2.1% overgangsvormen 56.4% leukocyten 4.2% eosinophilen
7/II		4 n.m.	6700	32.8 » » 2.9 » » 59.6 » » 4.4 » »
8/II	9.30 v.m.			injectie van 1 m. g. bacillenemulsie z. I.
		11 v.m.	8000	37.5% lymphocyten 3.7% overgangsvormen 52.6% leukocyten 5 % eosinophilen
9 II		10.30 v.m.	7200	26.2 » » 5.5 » » 65.2 » » 3.7 » »
10/II	10 v.m.			injectie van $1^{1}/_{10}$ m. g. bacillenemulsie z. I.
		12 m.	7000	24.7% lymphocyten 5.8% overgangsvormen 65.9% leukocyten 3.3% eosinophilen
11/II		10 v.m.	6200	35.5 » » 1.6 » » 59.6 » » 3.2 » »
12/II		10.30 v.m.	6600	40 » » 7.6 » » 48 » » 3.5 » »
13/II		11 v.m.	7100	45 » » 2.8 » » 46.4 » » 5.6 » »
14/II		11 v.m.	7600	44.7 » » 3.9 » » 47.3 » » 3.9 » »
15/II		10.30 v.m.	10500	45 7 » » 3.8 » » 46.6 » » 3.8 » »
16/II		10.30 v.m.	8900	26.9 » » 2.2 » » 66.1 » » 4.5 » »
17/II	10 v.m.			injectie $1^{1}/_{2}$ m. g. bacillenemulsie z. I.
		3 n.m.	13700	21.9% lymphocyten 2.9% overgangsvormen 72.2% leukocyten 2.9% eosinophilen
18/II		10 v.m.	8200	32.9 » » 3.6 » » 56 » » 6 » »
19/II		10 v.m.	8700	42.5 » » 3.4 » » 47.2 » » 6.8 » »
20/II		11 v.m.	9800	40.8 » » 3 » » 53 » » 3 » »
21/II	9.30 v.m.			injectie van 2 m. g. bacillenemulsie z I.
		11 v.m.	8100	37 % lymphocyten 4.4% overgangsvormen 53.7% leukocyten 3.7% eosinophilen
22/II		10 v.m.	8500	42.3 » » 4.7 » » 48.2 » » 3.5 » »
23/II		10 v.m.	11000	38.1 » » 1.8 » » 52.6 » » 3.6 » »
24/II		10 v.m.	9100	40.6 » » 3.3 » » 52.8 » » 3.3 » »
25/VII		10 v.m.	9800	27.8% lymphocyten 2.7% overgangsvormen 67.2% leukocyten 2.3% eosinophilen
26/VII	9 v.m.			injectie van 1 m. g. bacillenemulsie + I.
		11 v.m.	12500	22.4% lymphocyten 4 % overgangsvormen 71.2% leukocyten 2.6% eosinophilen

Bij patient No. 1 hebben we dus te doen met een zéker tuberculeus persoon, die duidelijke objectieve afwijkingen in pulmonibus vertoont en tuberkel-bacillen opgeeft.

Bij het nagaan van zijne temperatuurcurve blijkt hij steeds subfebriel te zijn, waardoor het nagaan van de zuivere reacties op de injecties wel bemoeilijkt wordt. Slechts een enkele maal is de reactie zoo sterk en duidelijk, dat er niet aan getwijfeld kan worden (27/I en 10/II) terwijl ook een lage ochtendtemperatuur als reactie slechts éénmaal (22/II) zichtbaar is. Soms wordt eene schijnbare reactie alle waarde ontnomen door eene evengroote of nog grootere stijging direct voor de injectie (7/II).

Al is in de curve van het absolute aantal witte bloedlichaampjes de neiging tot een korte stijging na de injecties wel te zien, zooals bv. na de injecties op 5/I, 17/I en 17/II zeer duidelijk is, kunnen we niet spreken van eene volkomen regelmatige reactie. Terwijl dus onderzoekers, die zeggen na tuberculineinjecties eene vermeerdering van het aantal witte bloedlichaampjes gezien te hebben, wel gelijk kunnen hebben, mag dit toch niet als vaste regel aangenomen worden.

Hoewel de meeste stijgingen afhankelijk blijken te zijn van vermeerdering der leukocyten, komen enkele kleinere wel op rekening van een vermeerderd lymphocytengetal (30/I, 8/II, 15/II, 20/II).

Gaan we nu de twee curven na van de (neutrophile) leukocyten en de lymphocyten, dan zien we wel degelijk een regelmatige reactie op elke injectie.

Zoowel in deze, als in de curven van de andere patiënten, zullen we het volgende reactiebeeld als het normale vinden:

Direct na de injectie een korte, grootere of kleinere, relatieve leukocytose en lymphopenie, dadelijk gevolgd door een grootere en langerdurende relatieve leukopenie en lymphocytose. Ik lasch hier telkens het woord „relatief" in, om uit te doen komen, dat, waar ik bv. spreek van een leukocytose, het aantal polynucleaire leukocyten vermeerderd is ten opzichte van de vorige telling. Zoo kan dus bij eene relatieve leukocytose het aantal leukocyten toch nog onder het normale getal blijven.

Uit de geheele curve blijkt, wel, dat patiënt No. 1 bloed van niet geheel normale samenstelling heeft, meestal het leukocytenprocent wat te laag, dat der lymphocyten wat te hoog is.

Onder invloed van de injectie op $^{5}/_{I}$ zien we eene relatieve leukocytose en lymphopenie van korten duur en niet groot, overgaand in eene relatieve leukopenie en lymphocytose. Het verder verloop van deze reactie kon helaas niet gevolgd worden.

Bij de volgende injectie, door omstandigheden eerst den dag na de injectie het bloed kunnende onderzoeken, vond ik ongeveer denzelfden lijn als 24 uur na de eerste injectie, voordat echter tijd gegeven wordt om in de richting van den norm terug te keeren, werkt al eene volgende injectie, die weer eene relatieve leukocytose en lymphopenie geeft. Terwijl ook deze weer overgaan in leukopenie en lymphocytose, werkt alweer een nieuwe

injectie, die nu, misschien door cumulatieve werking, eene vrij sterke relatieve leukocytose en vooral lymphopenie verwekt.

Op 28/I is de eerste injectie z. I. gegeven, doch daar een bloedonderzoek van den vorigen dag ter vergelijking ontbreekt, kunnen we niets zien van de relatieve leukocytose, hoewel de bestaande lymphopenie waarschijnlijk wordt gemaakt door de afdalende lijn der lymphocytencurve van 28 op 29. Zeer duidelijk daarentegen verschijnt de volgende relatieve leukopenie en lymphocytose, die eerst na 5 dagen op 2/II tot den norm terugkeeren. Het effect van de injectie op 4/II is zeer onduidelijk en is misschien alleen te zien in de wat late reactie op de volgende injectie op 8/II. Hier zien we n.l. eerst ruim 24 uur later de relatieve leukocytose, en lymphopenie optreden.

Eene dadelijk volgende injectie op 10/II verhindert een oogenblik den terugkeer, om dan, waarschijnlijk samenwerkend met de vorige injectie een sterke relatieve leukopenie en lymphocytose te verwekken, die eerst op den 6den dag tot den norm teruggekeerd zijn.

De volgende injectie op 17/II geeft weer dezelfde reactie, terwijl de schommeling in de curve op 21/II op rekening van de toen gegegeven injectie te stellen is.

Voor vertrek van den patiënt werd het onderzoek afgebroken, doch toen hij later op 25/VII nog eens voor eene injectie terugkwam, vond ik weer de relatieve leukocytose en lymphopenie, hier met eene duidelijke stijging van het absolute aantal witte bloedlichaampjes.

No. 2. Mej. O. 32 jaar.

Pols 71 normaal — anaemisch — hoest — geeft op — in sputum tuberkelbacillen.

Temperatuur subfebriel: Thorax links iets meer bewogen dan rechts.

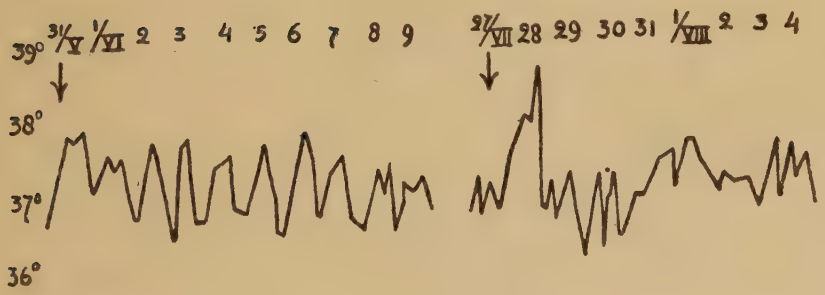
Percussie: vóór: rechts supraclaviculair meer gedempt dan links; substernaal de toon gedempt.

Achter: links boven meer gedempt dan rechts, linker longgrens minder bewegelijk, longgrenzen gelijk.

Auscultatie: vóór: beiderzijdsch supraclaviculair rhonchi — ademgeluid links scherper dan rechts.

Achter: rechts boven vele rhonchi — links minder.

Temperatuur-curve.



No. 2. Mej. O.

Bloed-curve.

Datum.	Uur van injectie.	Uur van bloedonderzoek.	Absoluut aant. witte bloedlich.	Procentische samenstelling.
31/V		10 v.m.	5200	26.3 pct. lymphocyt., 3.3 pct. overgangsv., 65 pct. leukocyt., 4.6 pct. eosinophilen.
	12 m.			Injectie van $^1/_{10}$ mg. bacillenemulsie + I.
1/VI		10 »	8800	18.2 pct. lymphocyt., 2.9 pct. overgangsv., 75.2 pct. leukocyt., 3.6 pct. eosinophilen.
2/VI		10 »	7400	17.2 » » 2.8 » » 74.8 » » 5.4 » »
3/VI		10 »	9900	23.2 » » 3.2 » » 68.6 » » 5 » »
4/VI		10 »	9400	25.2 » » 4.6 » » 64.8 » » 5.3 » »
5/VI		10 »	8000	28 » » 3.3 » » 65.2 » » 3.2 » »
6/VI		10 »	6600	31.2 » » 2.8 » » 62.6 » » 3 » »
7/VI	1)	10 »	4900	36.7 » » 2 » » 59.1 » » 2 » »
8/VI		10 »	12400	28.2 » » 2.6 » » 63.2 » » 4.6 » »
9/VI		10 »	9400	22.3 » » 3.6 » » 69.6 » » 4.2 » »
27/VII	2)	9.30 »	5600	23.1 » » 3.5 » » 60.7 » » 7 » »
	11.30 n.m.			injectie $^5/_{10}$ mg. bacillenemulsie + I.
28/VII		9.30 »	13300	15.2 pct. lymphocyt., 5.2 pct. overgangsv., 75 9 pct. leukoct., 3 pct. eosinophilen.
29/VII		9.30 »	6200	17.7 » » 3.2 » » 70.9 » » 6.4 » »
30/VII		9.30 »	9200	30.4 » » 9.7 » » 49:9 » » 7.6 » »
1/VIII		9.30 »	9800	27.5 » » 8.1 » » 56.1 » » 6.1 » »
2/VIII		9.30 »	8400	33.3 » » 9.5 » » 50 » » 7.1 » »
3/VIII		9.30 »	10700	28.9 » » 6.5 » » 61.6 » » 2.8 » »
4/VIII		9.30 »	8900	26.9 » » 7.8 » » 61.7 » » 3.3 » »
5/VIII		9.30 »	6200	22.5 » » 6.4 » » 62.9 » » 6.4 » »

1) eerste dag der menstruatie.

2) laatste dag der menstruatie.

Bij het nagaan van de temperatuurcurve blijkt het ook hier moeilijk zuivere reacties op de injecties te vinden door het subfebriele verloop. Alleen na de injectie op 27/VII is een duidelijke korte reactie zichtbaar.

De curve van het absolute aantal witte bloedlichaampjes vertoont vele schommelingen. Terwijl bij de 2e injectie op 27/III vrij hooge, korte stijging eene mooie reactie zou kunnen aanwijzen, neemt de stijging 6 dagen na de eerste injectie op 31/V daar veel waarde van weg.

Hoewel de eerste injectie z. I en de tweede + I gegeven is, vertoonen beide beelden, wat betreft de leuko- en lymphocyten-curven grooten overeenkomst.

Op beide injecties zien we eene matige relatieve leukocytose en lymphopenie volgen, die respectievelijk $2^1/_2$ en 2 dagen duurt, en dan overgaat in een wat grootere relatieve leukopenie en lymphocytose die respectievelijk $5^1/_2$ en 7 dagen aanhoudt.

In tegenstelling met patient No. 1 hebben hier de reacties den tijd gehad om af te loopen, vóórdat eene volgende injectie haren invloed kon doen gelden.

Merkwaardig is de groote gelijkenis van alle 3 de curven bij de 2e injectie van deze patient met de curven van 16/II tot 24/II bij patient No. 1.

No. 3. H. oud 38 jaar.

Pols 56 — normaal — hoest — geeft op — in sputum tuberkelbacillen.

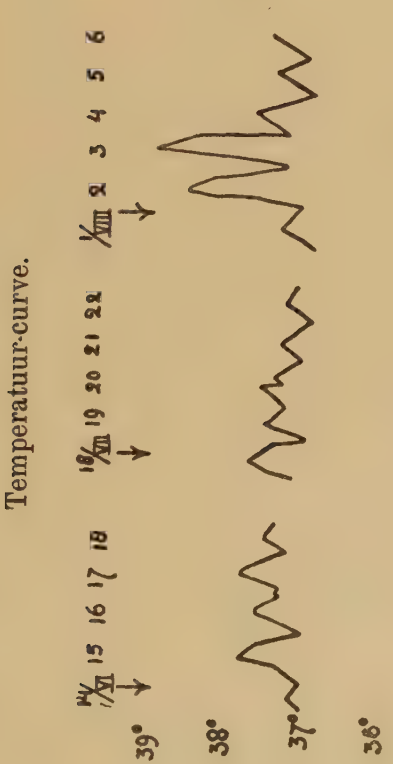
Thorax: beiderzijdsch gelijk bewogen bij de ademhaling.

Percussie: voor: beide toppen licht tympanitisch. Rechts onder de clavicula uitgebreide demping.

Achter: in rechter top intensieve demping.

Auscultatie: in rechter top voor en achter enkele fijne rhonchi.

No. 3. H.



Datum.	Uur van injectie.	Uur van bloedonderzoek.	Absoluut aant. witte bloedlich.	Procentische samenstelling.
14/VI		10 v.m.	6700	34.3 pct. lymphocyt., 3.4 pct. overgangsv., 57.7 pct. leukocyt., 2.5 pct. eosinophilen.
	11 v.m.			injectie $^{1}/_{1000}$ bacillenemulsie + I.
15/VI		10 »	7800	24.4 pct. lymphocyt., 2.6 pct. overgangsv., 70.3 pct. leukocyt., 2.5 pct. eosinophil.
16/VI		10 »	5400	31.4 » » 1.8 » » 60.2 » » 4.5 » »
17/VI		10 »	6400	39 » » 3.6 » » 55.5 » » 1.5 » »
18/VI		10 »	5200	44.2 » » 1.8 » » 50.1 » » 3.7 » »
18/VII		10 »	5400	30.5 » » 5.6 » » 60.1 » » 3.2 » »
18/VII	12 m.			injectie van $^{1}/_{10}$ mg. bacillenemulsie + I.
19/VII		10 »	6000	21.6 pct. lymphocyt., 1.4 pct. overgangsv., 75.6 pct. leukocyt., 1.6 pct. eosinophil.
20/VII		10 »	5500	32.7 » » 1.8 » » 63.6 » » 1.8 » »
21/VII		10 »	4800	32.6 » » 3.5 » » 60.8 » » 2 » »
22/VII		10 »	4000	32.5 » » 3.5 » » 62.5 » » 2.5 » »
1/VIII		9 »	4300	30.2 » » 4.6 » » 55.8 » » 6.9 » »
	12 »			injectie van $^{3}/_{10}$ mg. bacillenemulsie + I.
2/VIII		9 »	9100	17·5 pct. lymphocyt., 6.5 pct. overgangsv., 72.5 pct. leukocyt., 3.2 pct. eosinophil.
3/VIII		9 »	3400	29.3 » » 4.5 » » 61.7 » » 3.7 » »
4/VIII		9 »	4000	37.5 » » 7.5 » » 50 » » 5 » »
5/VIII		9 »	2800	35.7 » » 7 » » 50 » » 7 » »
6/VIII		9 »	3500	34.2 » » 7.2 » » 51.1 » » 6.6 » »
7/VIII		9 »	4500	36.1 » » 8.4 » » 52 » » 7.2 » »
8/VIII			5200	32.6 » » 6.2 » » 57.4 » » 4.2 » »

No. 3. H.

Bloed-curve.

Vooral na injectie van grootere dosis bv. $^3/_{10}$ mg. op 1/VIII is er een duidelijke reactie in de temperatuurcurve te zien.

In de curve van het absolute aantal witte bloedlichaampjes is ook eerst bij grootere dosis een goede reactie te zien, die hier bestaat uit een korte, vrij sterke stijging, gevolgd door een diepere daling, die eerst na eenige dagen terugkeert. Over het algemeen is bij dezen patient het absolute aantal vrij gering. Eene, ook bij injectie van kleinere dosis ($^1/_{1000}$ mg.), duidelijke reactie vinden we in de procent-curven. Weer zien we direct na de injectie een korte relatieve leukocytose en lymphopenie, gevolgd (vooral bij de 1ste en 3de curve) door eene relatieve leukopenie en lymphocytose. De beide lijnen in de eerste curve zijn natuurlijk na 18/VI weer tot elkaar genaderd, evenals dat ook in de 3e curve duidelijk is.

De vrij sterke eosinophilie op 5, 6 en 7/VIII zou misschien uitgelegd kunnen worden in den geest van Besançom, de Jong en de Serbonnes: „.... elle constitue la caracteristique der périodes d'acalmie", immers van eene sterke reactie van de injectieplaats, waarmee Fauconnet dergelijke eosinophilie wil verklaren, was hier niets te bemerken.

No. 4. S. 14 jaar.

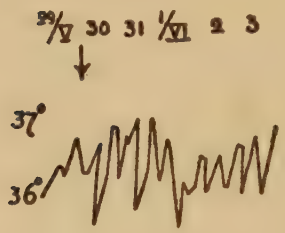
Pols 86 — hoest — geeft niet op — klachten over buikpijn. Reactie vgl. v. Pirquet positief.

Temperatuur de eerste tijd onregelmatig soms tot 38.1 komende, later normaal. In pulmonibus geen duidelijke afwijkingen, evenmin in abdomine.

Datum.	Uur van injectie.	Uur van bloedonder-zoek.	Absoluut aant. witte bloedlich.	Procentische samenstelling.
10/V		9.30 v.m.	9800	25.1 pct. lymphocyt., 8.7 pct. overgangsv., 62.2 pct. leukocyt., 3.6 pct. eosinoph.
	10 v.m.			injectie van $^{2}/_{100.000}$ m. g. bacillenemulsie z. I.
11/V		10 »	12300	20.3 pct. lymphocyt., 8.1 pct. overgangsv., 65.8 pct. leukoeyt., 4.6 pct. eosinoph.
12/V		10 »	10400	24.2 » » 5.6 » » 64.4 » » 5.8 » »
21/V		10 »	10600	24.8 » » 8.6 » » 62.1 » » 3.8 » »
22/V		10 »	10500	25.4 » » 10.2 » » 62.3 » » 1.9 » »
23 V	9.30 v.m.			injectie van $^{8}/_{100.000}$ m. g. bacillenemulsie z. I.
		11.30 »	13200	25.1 pct. lymphocyt., 9.1 pct. overgangsv., 61.9 pct. leukocyt., 1.6 pct. eosinoph.
24/V		9 »	12800	20.3 » » 10.9 » » 65.6 » » 3.1 » »
25/V		10 »	11200	22.8 » » 9.6 » » 62.4 » » 4.8 » »
29/V		11 »	10100	26.2 » » 10 » » 58.9 » » 3.4 » »
30/V	9.30 v.m.			injectie van $^{1}/_{10.000}$ m. g. bacillenemulsie z. I
		11 »	10200	23.4 pct. lymphocyt., 13.5 pct. overgangsv., 59.8 pct. leukocyt., 1.9 pct. eosinoph.
31/V		10 »	13600	19.1 » » 12.5 » » 64.7 » » 2.9 » »
1/VI		10.30 »	12100	30.5 » » 12.3 » » 54.3 » » 2.3 » »
2/VI		10.30 »	10200	28.8 » » 8.9 » » 58.9 » » 3.9 » »

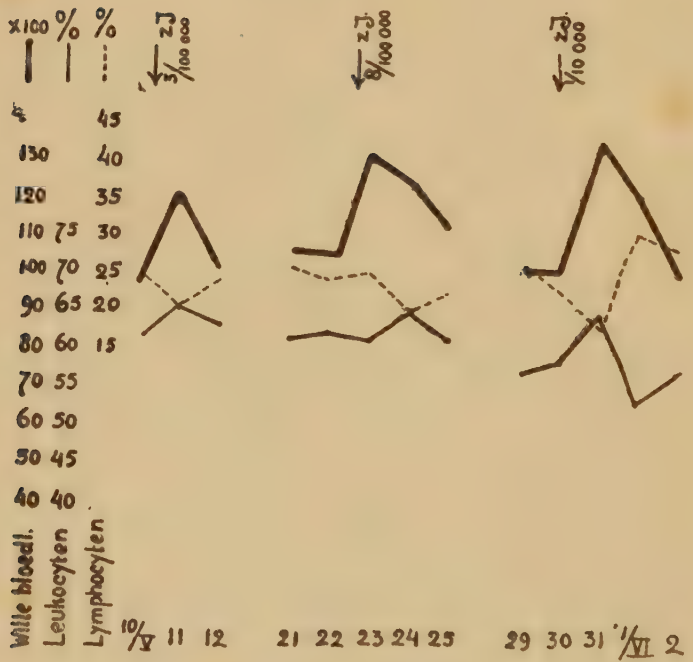
No. 4. S.

Temperatuur-curve.



No. 4. S.

Bloed-curve.



Terwijl in den tijd van de eerste injectie de temperatuur nog subfebriel was, en een temperatuur van

38.1° volgde, bleek bij de derde injectie eenige reactie alleen maar door lage ochtendtemperatuur, terwijl verder niet meer dan 37° bereikt werd.

Zelfs voor deze minimale injecties blijkt het bloed zeer gevoelig. Immers reeds bij injectie van $^{3}/_{100.000}$ mg. vertoonen alle 3 de curven eene duidelijke reactie, die bij injectie van $^{1}/_{10000}$ mg. het ons reeds bekende beeld aanneemt van een relatieve leukocytose en lymphopenie, gevolgd door een grootere leukopenie en lymphocytose.

Bij dezen patient zien we voor het eerst regelmatig na elke injectie eene reactie optreden in de curve van het absolute aantal, zooals Uskoff e. a. zeggen als regel gevonden te hebben.

Merkwaardig is, dat we bij dezen patient de relatieve leukocytose en lymphopenie bijna een dag later zien optreden dan bij de vorigen.

No. 5. L. 16 jaar.

Pols 76 — normaal — hoest niet. Reactie vgl. v. Pirquet positief.

Thorax: percussie: links in de top iets korter toon dan rechts.

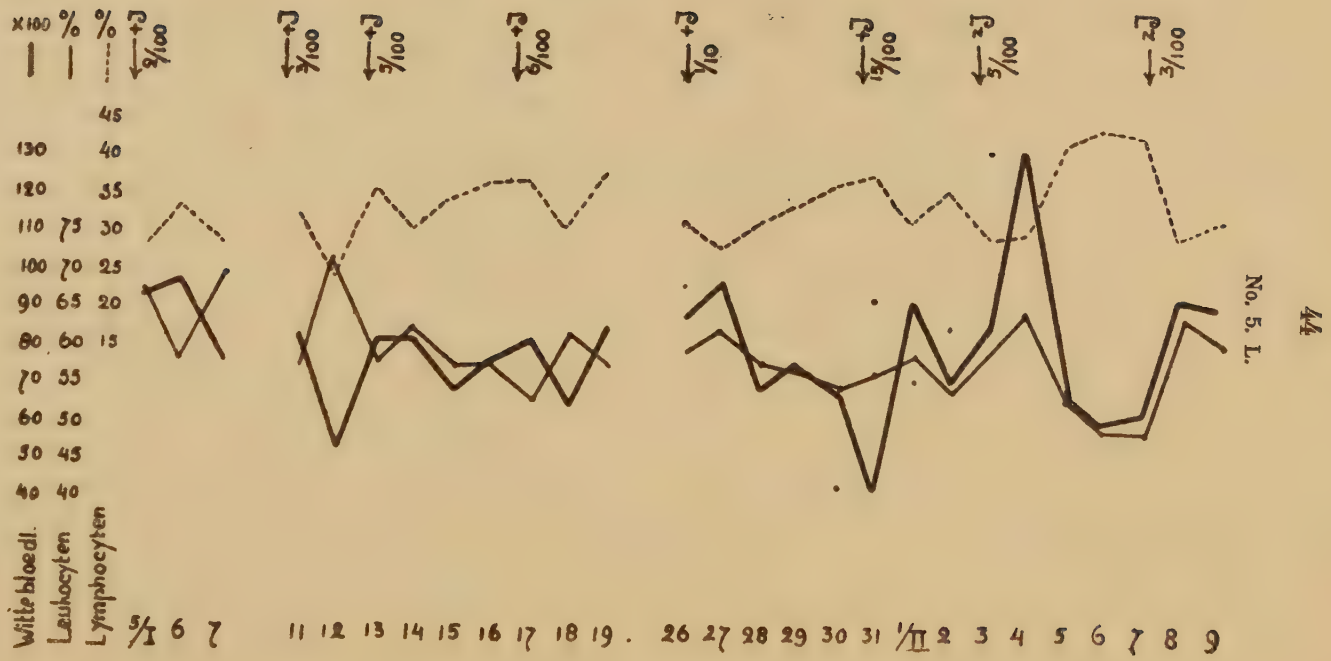
Ausculatie: ademgeluid links wat ruw.

Abdomen: matig opgezet — weinig, bewegelijk vocht — duidelijke fluctuatie links naast den ribbenboog en om den umbilicus vermeerderde weerstand — geen omschreven tumoren — lever en milt niet vergroot. Defaecatie normaal maar pijnlijk.

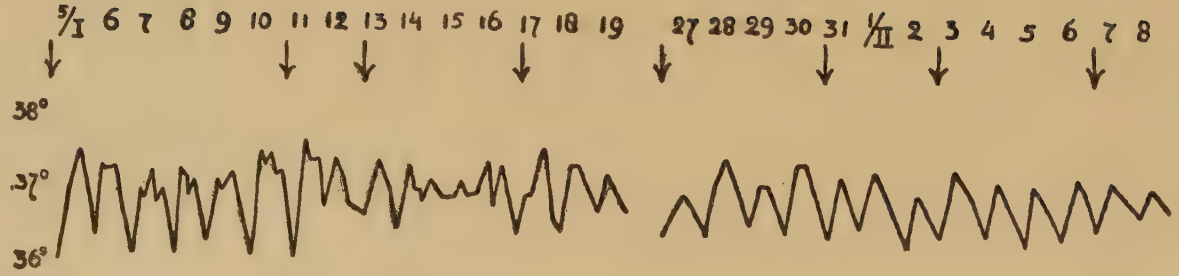
Datum.	Uur van injectie.	Uur van bloedonder-zoek.	Absoluut aant. witte bloedlich.	Procentische samenstelling.
3/I	12 n.m.			injectie van $^{1}/_{100}$ m. g. bacillenemulsie + I.
5/I		10 v.m.	9400	28.7 pct. lymphocyt., 2.4 pct. overgangsv., 67,8 pct. leukocyt., 1.2 pct. eosinoph.
6/I		10 »	9800	33.7 » » 3.4 » » 58.1 » » 3 » »
7/I		10 »	7600	28.9 » » 5.2 » » 69.6 » » 3 » »
11/I	11 v.m.			injectie van $^{3}/_{100}$ m. g. bacilienemulsie + I.
11/I		12 m.	8300	32.5 pct. lymphocyt., 3.6 pct. overgangsv., 57.2 pct. leukocyt., 4.2 pct. eosinoph.
12/I		10 v.m.	5400	24.5 » » 3.1 » » 71.4 » » 1 » »
13/I	11.30 v.m.			injectie van $^{5}/_{100}$ m. g. bacillenemulsie + I.
		2 n.m.	8200	35.3 pct. lymphocyt., 2.4 pct. overgangsv., 58.5 pct. leukocyt., 3.6 pct. eosinoph.
14/I		10 v.m.	8200	30.4 » » 2.3 » » 62.5 » » 2.4 » »
15/I		10 »	6900	34.7 » » 4.3 » » 57.9 » » 2.8 » »
16/I		11 »	7600	36.3 » » 2.6 » » 57.8 » » 2.6 » »
17/I	10 v.m.			injectie van $^{6}/_{100}$ m. g. bacilleeemulsie + I.
		1 n.m.	8100	87 pct. lymphocyt., 3.7 pct. overgangsv., 53 pct. leukocyt., 4.9 pct. eosinoph.
18/I		11.30 v.m.	6500	30.7 » » 3 » » 61.5 » » 4.6 » »
19/I		11.30 »	8500	37.6 » » 2.2 » » 57.4 » » 2.2 » »

Datum.	Uur van injectie.	Uur van bloedonderzoek.	Absoluut aant. witte bloedlich.	Procentische samenstelling.
26 I		10 v.m.	8900	31.5 pct. lymphocyt., 4.8 pct. overgangsv., 59.9 pct. leukocyt., 3.4 pct. eosinoph.
27/I	10 v.m.			injectie van $^{1}/_{10}$ m. g. bacillenemulsie + I.
		2 n.m.	9600	28 pct. lymphocyt., 4 pct. overgangsv., 62 pct. leukocyt., 6.2 pct. eosinoph.
28/I		11.30 v.m.	6900	31.8 » » 8.7 » » 57.9 » » 1.4 » »
29/I		10.30 »	7500	33.3 » » 6.6 » » 57.3 » » 2.6 » »
30/I		10 »	6800	36.2 » » 5.8 » » 64.8 » » 3 » »
31/I	9.30 v.m.			injectie van $^{15}/_{100}$ m. g. bacillenemulsie + I.
		11.30 »	4300	37.2 pct. lymphocyt., 2.3 pct. overgangsv. 56.5 pct. leukocyt., 2.3 pct. eosinoph.
1/II		10 »	9200	31.4 » » 4.2 » » 58.6 » » 5 » »
2/II		10 »	7100	35.8 » » 4.8 » » 54.6 » » 3.6 » »
	10 v.m.			injectie van $^{5}/_{100}$ m. g. bacillenemulsie z. I.
3/II		2 n.m.	8500	29.4 pct. lymphocyt., 5.8 pct. overgangsv., 62.2 pct. leukocyt., 2.3 pct. eosinoph.
4/II		11.30 v.m.	13100	29.8 » » 3.8 » » 64.8 » » 1.5 » »
5/II		4 n.m.	6700	41.7 » » 2.9 » » 53.6 » » 1.4 » »
6/II		11 v.m.	6000	43.2 » » 4.6 » » 49.8 » » 2 » »
7/II		11 »	6100	42.6 » » 4.9 » » 49.1 » » 4.9 » »
	11.15 v.m.			injectie van $^{3}/_{100}$ m. g. bacillenemulsie z. I.
8/II		10 »	9200	29.3 pct. lymphocyt., 3.2 pct. overgangsv., 63.6 pct. leukocyt., 3.2 pct. eosinoph.
9/II		10 »	9000	31.4 » » 4.8 » » 60.9 » » 2.6 » »

Bloed-curve.


×100
%
%
Witte bloedl.
Leukocyten
Lymphocyten
130
120
110
100
90
80
70
60
50
40
45
40
35
30
25
20
15
5/I 6 7 11 12 13 14 15 16 17 18 19 . 26 27 28 29 30 31 1/II 2 3 4 5 6 7 8 9
No. 5. L.

Temperatuur-curve.



No. 5. L.

Terwijl bij dezen patient de temperatuur steeds normaal is, bereikt hij vier maal 37.5°, waarvan tweemaal na eene injectie (10/I en 17/I); overigens is er in de temperatuurcurve geen reactie op de injecties te vinden.

Ook in de curve van het absolute aantal witte bloedlichaampjes is geen regelmatige reactie op de verschillende injecties te vinden. Nu eens vermindert het aantal na eene injectie (11/I en 26/I), dan weer zien we de korte stijging van de curve (31/I en 4/II), die wij al meer gezien hebben. De eenigste duidelijke en eenigszins belankrijke reactie op 4/II volgt op de eerste injectie zonder jodium.

Hoewel in de beide curven reacties op de injectie te vinden zijn, volgen de injecties elkaar over het algemeen te snel op, om de reactie duidelijk te doen afloopen.

Na de injectie op 5/I is het bloedonderzoek waarschijnlijk te laat gedaan om de direct volgende relatieve leukocytose en lymphopenie te zien, wél vinden we een, hier korte en kleine lymphocytose en leukopenie.

De geheele curve van 11 tot 19 wil ik beschouwen als de reactie op de injectie van 11/I, op 14 en 18 beinvloed door de injecties van 13/I en 17/I. We zien een korte duidelijke relatieve leukocytosen en leukopenie, gevolgd door een langer durende relatieve lymphocytose en leukopenie, op 14/I even onderbroken ten gevolge van de injectie van 13/I, en op 18/I tengevolge van die van 17/I. De volgende injectie op 27/I verwekt

een zeer kleine relatieve leukocytose en lymphopenie, gevolgd door een langzaam vermeerderende relatieve leukopenie en lymphocytose, die onder invloed van de injectie op 31/I even teruggaat.

De injectie z. I. 3/II geeft een sterke relatieve leukocytose en lymphopenie sterker dan in de curve uitgedrukt is, omdat we na de vorige injectie hier juist een leukopenie en lymphocytose hadden mogen verwachten. Dit wordt ook waarschijnlijk door de grootere relatieve leukocytose en lymphopenie, die volgt, en op 7/II door eene injectie onderbroken, in eene relatieve leukocytose en lymphopenie overgaat.

Opmerking verdient bij dezen patient, dat in alle drie de curven na de injecties z. I. duidelijker reacties optreden, dan na de injecties + I. Over het algemeen zijn de reacties niet groot, terwijl de doses toch betrekkelijk groot (tot $^1/_{10}$ mg.) zijn.

No. 6. T. 21 jaar.

Pols 78 — hoest geeft op — in sputum tuberkelbacillen. In de hals enkele gezwollen lympklieren.

Percussie: beiderzijdsch in de tob licht gedempt, rechts meer dan links.

Auscultatie: beiderzijdsch expirium verscherpt hoorbaar; enkele vochtige rhonchi.

Datum.	Uur van injektie.	Uur van bloed-onderzoek.	Absoluut aant. witte bloedlich.	Procentische samenstelling.
4/I	12 v.m.			injectie van $^1/_{10000}$ mg. bacillenemuls. +I.
		10 v.m.	7500	25.8 pct. lymphocyt., 6.2 pct. overgangsv., 6.3 pct. leukocyt., 4.6 pct. eosinophil.
5/I		9 n.m.	8900	19.1 pct. lymphocyt., 3.1 pct. overgangsv., 75.5 pct. leukocyt., 2.2 pct. eosinophil.
6/I		11 v.m.	7900	26.5 ptc. lymphocyt., 6.8 pct. overgangsv., 59.5 pct. leukocyt., 6.3 pct. eosinophil.
7/I		11 v.m.	8700	31 pct. lymphocyt., 7.1 pct. overgangsv., 55.1 pct. leukocyt., 4.5 pct. eosinophil.
8/I		11 v.m.	9800	34.2 pct. lymphocyt., 7.2 pct. overgangsv., 52,8 pct. leukocyt., 4.2 pct. eosinophil.
9/I		11 v.m.	10600	34.4 pct. lymphocyt., 6.8 pct. overgangsv., 52.6 pct. leukocyt., 5 4 pct. eosinophil.
10/I	9 v.m.			Injectie van $^1/_{10000}$ mg. bacillenemuls. +I.
		12 m.	10700	33.8 pct. lymphocyt., 7.5 pct. overgangsv., 54.2 pct. leukocyt., 5.6 pct. eosinophil.
11/I		11 v.m.	8600	32.5 pct. lymphocyt., 10. 3 pct. overgangsv., 52 pct. leukocyt., 3.5 pct. eosinophil.
12/I		11 v.m.	7000	25.7 pct. lymphocyt., 12 pct. overgangsv., 52 pct. leukocyt., 52 pct. eosinophil.
13/I		12 m.	6300	22.2 pct. lymphocyt., 7.1 pct. overgangsv., 66.6 pct. leukocyt., 3 pct. eosinophil.

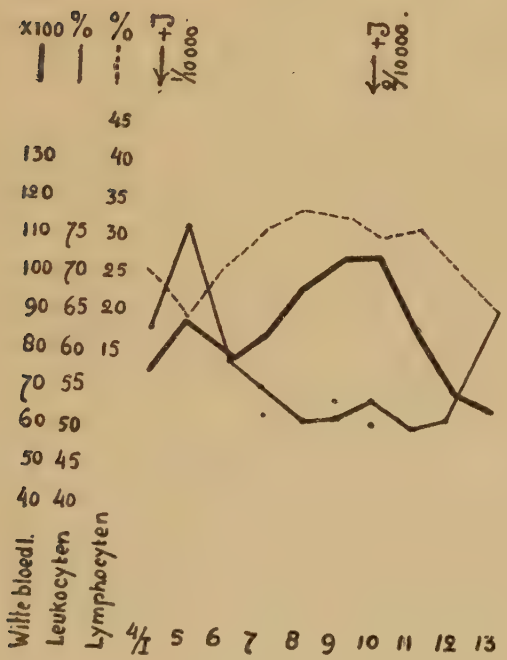
In het subfebriele koortsverloop is geen duidelijke reactie op de injecties te vinden. Ook de curve van het absolute aantal witte bloedlichaampjes vertoont geen regelmatige reactie — na de eerste injectie een zeer kleine en korte stijging, die, na een korte daling, grooter wordt, om na de 2e injectie in een vrij sterke daling over te gaan.

Ondanks de zeer kleine doses ($^1/_{10000}$ mg.) is in de beide curven van de procentische samenstelling weer

duidelijk het ons bekende reactiebeeld te vinden. De geheele curve van 4/I tot 13/I wil ik weer als één geheel beschouwen. We zien dus weer een korte, vrij groote, relatieve leukocytose en lymphopenie, gevolgd

No. 6. T.

Bloed-curve.



door een grootere en langer durende relatieve leukopenie en lymphocytose, op 10/I even onderbroken onder invloed van de 2e injectie, en op 13/I vrij snel tot den norm terugkeerende.

Vreemd is hier, dat de tweede injectie, hoewel eerst 6 dagen na de eerste gegeven, zoo weinig invloed blijkt te hebben, dat de curven reeds na 3 dagen tot den norm zijn teruggekeerd. Alleen de curve van het absolute aantal ondervindt er misschien de werking nog van.

No. 7. v. So. 19 jaar.

Pols: 90. Temperatuur onregelmatig, vaak tusschen 38° en 39° C. hoest — geeft op — in sputum veel tuberkelbacillen.

Thorax: percussie: voor: rechts boven clavicula sterk gedempt, licht tympanitisch, links alleen tympanitisch — op clavicula minder verschil — 1e en 2e intercostaalruimte, vrij sterk gedempt.

Achter: rechts sterk gedempt over de geheele bovenkwab, in top van de onderkwab de toon wat hooger. Onderste longgrenzen matig bewegelijk.

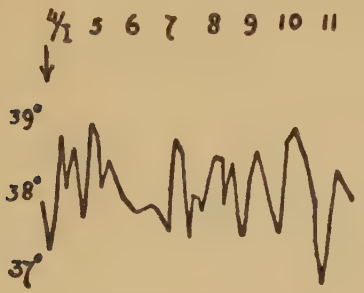
Auscultatie: voor: rechts in top verzwakt inspirium, verlengd exspirium, vochtige rhonchi, ook in 1e en 2e intercostaalruimte. Op de plaats van sterkste demping in de diepte metallisch klinkende rhonchi. In 4e en 5e intercostaalruimte ademgeluid normaal — geen rhonchi.

Links in bovenkwab onder clavicula fijne rhonchi.

Achter: rechts verzwakt ademgeluid, expirium scherp, bij diepe inspiratie rhonchi.

Datum.	Uur van injectie.	Uur van bloedonderzoek.	Absoluut. aant. witte bloedlich.	Procentische samenstelling.
4/I	10 v.m.			injectie van $^1/_{20000}$ mg. bacillenemulsie + I.
6/I		10 v.m.	10600	16 pct. lymphocyt., 10 pct. overgangsv. 67.9 pct. leukocyt. 2.9 pct. eosinophil.
7/I		10 v.m.	9500	24.2 pct. lymphocyt., 5.2 pct. overgangsv., 66.3 pct. leukocyt., 4.2 pct. eosinophil.,
8/I		10.30 v.m.	12600	21.4 pct. lymphocyt., 7.1 pct. overgangsv., 69. pct. leukocyt., 1.5 pct. eosinophil.
9/I		10 v.m.	8100	19.7 pct. lymphocyt., 7.4 pct. overgangsv. 69.1 pct. leukocyt., 2.4 pct. eosinophil.

No. 7. So.



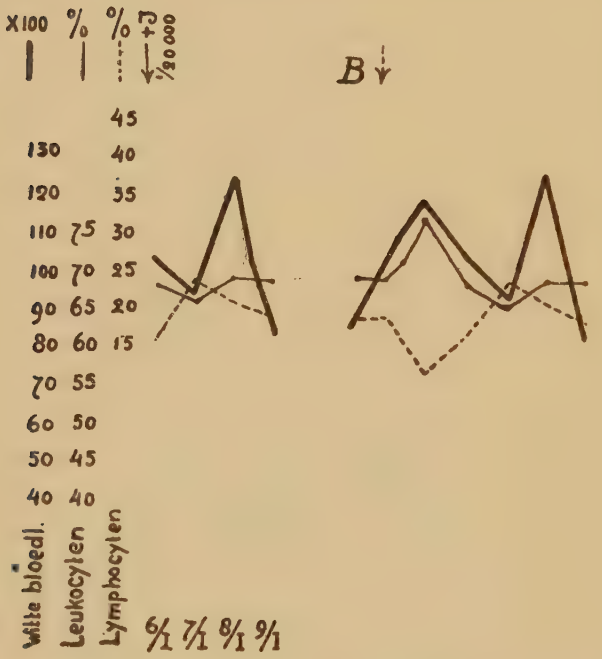
In de curve van de onregelmatige, vrij hooge koorts is geen duidelijke reactie op de injectie te vinden.

Door omstandigheden kon eerst twee dagen na de injectie het bloedonderzoek beginnen en zijn we dus daar waarschijnlijk midden in de reactie. De verhefflng der curve van het absolute aantal op 8/I zou dan bv. kunnen zijn de 2e verheffing zooals we bij vorige patiënten een enkele maal zagen. In de beide andere curven zoude

wij dan de relatieve leukopenie en lymphocytose zien die op de eerste leukocytose en lymphopenie gevolgd

No. 7. So.

Bloed-curve.



is. De geheele curve zou dan bv. geweest kunnen zijn zooals in B is aangegeven.

No. 8. M. 19 jaar.

Pols 84 — hoest — geeft op — in sputum tuberkelbacillen — In hals vele gezwollen lymphklieren. Thorax links minder gewelfd en minder bewogen dan rechts.

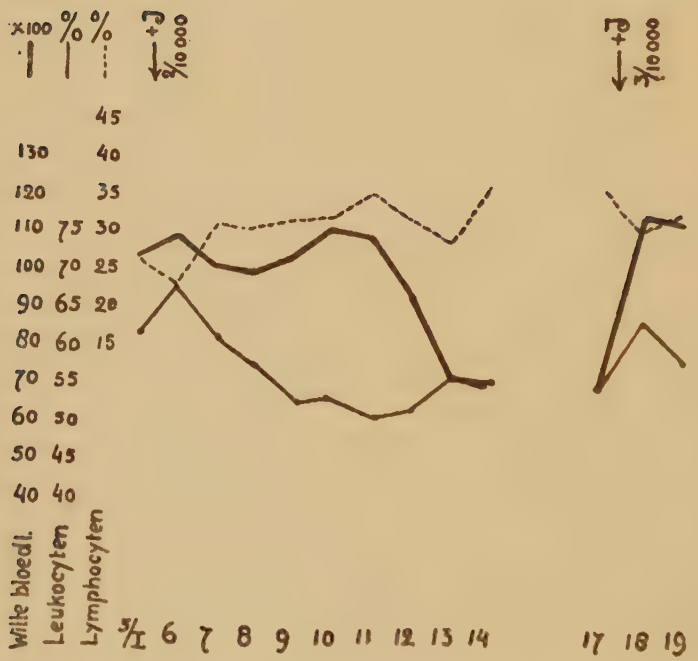
Percussie: achter links in de top korter dan rechts.
Auscultatie: voor: beiderzijdsch overal vochtige rhonchi, links sterker dan rechts. Rechts bronchiaalademen.
achter: links inspiratie scherp, expirium hoorbaar,

Datum.	Uur van injectie.	Uur van bloedonderzoek.	Absoluut aant. witte bloedlich.	Procentische samenstelling.
5/I		10 v.m.	10600	26.6 pct. lymphocyt., 3.7 pct. overgangsv., 62.2 pct. leukocyt., 3.9 pct. eosinophil.
	12 m.			injectie van $^{2}/_{10000}$ mg. bacillenemuls. + I.
6/I		10 »	11000	23.6 pct. lymphocyt., 6.3 pct. overgangsv., 68.8 pct. leucocyt., 0.9 pct. eosinophil.
7/I		10 »	10200	31.3 pct. lymphocyt., 3.9 pct. overgangsv., 67.8 pct. leukocyt., 0.9 pct. eosinophil.
8/I		10 »	10000	31 pct. lymphocyt., 8 pct. overgangsv., 57 pct. leukocyt., 2 pct. eosinophil.
9/I		10 »	10600	31.8 pct. lymphocyt., 10.2 pct. overgangsv.. 53.1 pct. leukocyt., 3.1 pct. eosinophil,
10/I		11.30 v.m.	11200	32.1 pct. lymphocyt., 10.77 pct. overgangsv., 53.67 pct. leukocyt., 1.87 pct. eosinophil.
11/I		11.30 »	10900	35.7 pct. lymphocyt., 3.6 pct. overgangsv., 51.3 pct. leukocyt., 6.4 pct. eosinophil.
12/I		10 v.m.	9500	32.8 pct. lymphocyt., 9.87 pct. overgangsv., 52.5 pct. leukocyt., 3.9 pct. eosinophil.
13/I		10 »	7400	29.7 pct. lymphocyt., 8.1 pct. overgangsv., 56.7 pct. leukocyt., 2.7 pct. eosinophil.
14/I		11.45 v.m.	7000	37 pct. lymphocyt., 4.3 pct. overgangsv., 55.6 pct. leukocyt., 1.4 pct. eosinophil.
17/I		10 v.m.	7200	36.2 pct. lymphocyt., 6.6 pct. overgangsv., 55.2 pct. leukocyt., 1.6 pct. eosinophil.
	10.30 v.m.			injectie van $^{3}/_{10000}$ mg. bacillenemul. + I.
18/I		10 »	11700	31.6 pct. lymphocyt., 3.4 pct. overgangsv., 64.4 pct. leukocyt., 1.7 pct. eosinophil.
19/I		10.30 v.m.	11500	33 pct. lymphocyt., 2.3 pct. overgangsv., 59.2 pct. leukocyt., 5.4 pct. eosinophil.

bijna bronchiaal, in- en enpiratorisch brommen en piepen — terwijl de linker onderkwab vochtige rhonchi doet hooren.

In de curve van het absolute aantal zien we, na een paar korte stijgingen van ten hoogste een duizend-

No. 8. M.



tal, op den zevende dag een steile daling. Op de tweede injectie volgt daarentegen een steil omhooggaan van de curve.

In de beide andere curven vinden we weer het ons bekende beeld: na eene korte, kleine relatieve leukocytose en lymphopenie, eene grootere en langer durende relatieve leukopenie en lymphocytose.

Vreemd is de plotselinge stijging der lymphocytencurve op 14/I, terwijl de leukocytencurve op dezelfde hoogte blijft. Moeilijk is hiervan eene verklaring te vinden, waar bij het uitgebreide proces zoovele momenten in het spel kunnen zijn.

Ook na de tweede injectie zien we de korte relatieve leukocytose en lymphopenie.

Wegens haemoptoae en snelle achteruitgang werd verdere tuberculine behandeling nagelaten en het bloedonderzoek gestaakt.

No. 9. Mej. I. 17 jaar.

Pols 92, hoest — geeft weinig op, geen tuberkelbacillen gevonden, reactie vgl. v. Pirquet zwak positief.

Thorax: Percussie: voor: beiderzijdsch in de top licht tympanitisch gedempt.

Links supraclaviculair toon korter en hooger,

longlever-grens bewegelijk.

Achter: beiderzijdsch boven gedempt, rechts vrij sterk.

Auscultatie: links infraclaviculair scherp inspirium, enkele zwakke vochtige rhonchi — rechts supraclaviculair expirium verlengd; infraclaviculair naast 't sternum fijne vochtige rhonchi.

Achter: rechts boven inspiratorische, middelblazige vochtige, niet klinkende rhonchi — links en rechts boven paravertebraal enkele vochtige rhonchi.

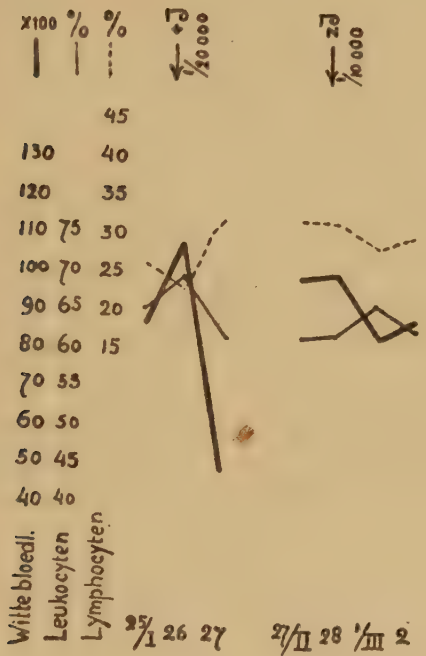
Datum.	Uur van injectie.	Uur van bloedonder-zoek.	Absoluut aant. witte bloedlich.	Procentische samenstelling.
25/I		10 v.m.	8700	25.8 pct. lymphocyt., 5.3 pct. overgangsv., 65.2 pct. leukocyt., 3.2 pct. eosinophil.
26/I	10 v.m.			injectie van $^1/_{20000}$ mg. bacillenemuls. +I.
		3 n.m.	10800	23.1 pct. lymphocyt., 2.7 pct. overgangsv., 69.2 pct. leukocyt. 3.7 pct. eosinophil.
27/I		10 v.m.	4800	31.2 pct. lymphocyt., 4.1 pct. overgangsv., 62.4 pct. leukocyt., 2 pct. eosinophil.
27/II		10 v.m.	9900	31.8 pct. lymphocyt., 4.2 pct. overgangsv., 61.7 pct. leukocyt., 19 pct. eosinophil.
28/II	10 v.m.			injectie van $^1/_{10000}$ mg. bacillenemuls. z. I.
		3 n.m.	10000	32 pct. lymphocyten, 3 pct. overgangsv., 63 pct. leukocyt., 2 pct. eosinophil.
1/III		3 n.m.	8200	29.2 pct. lymphocyt., 3.6 pct. overgangsv., 65.8 pct. leukocyt., 1.2 pct. eosinophil.
2/III		10 v.m.	8900	29.9 pct. lymphocyt. 4.1 pct. overgangsv., 63.2 pct. leukocyt., 2.6 pct. eosinophil.

In de curve van het absolute aantal vinden we bij de eerste injectie, na eene korte stijging, eene groote steile daling. Ook bij vergelijking met patient No. 2 is het twijfelachtig of dit eene reactie op de injectie of eene toevalligheid is. In elk geval is na de 2e injectie de daling zeer veel kleiner.

Bij beide injecties vinden we in de curven der procentische samenstelling eene korte, kleine relatieve leukocytose en lymphopenie, die bij de 2e injectie wat

later optreedt en kleiner is dan bij de eerste — waar

No. 9. Mej. I.



vooral de volgende relatieve lymphocytose op 27/I al duidelijk blijkt.

No. 10. Mej. L. 32 jaar.

Pols 72 normaal — hoest — geeft op — geen tuberkelbacillen gevonden.

Thorax: percussie: voor en achter in beide toppen licht gedempt — longlevergrens goed bewegelijk — achterste longgrenzen gelijk.

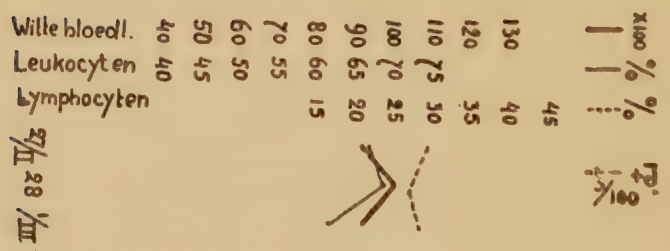
Auscultatie: links en rechts, vooral in de toppen, vochtige rhonchi.

Reactie vlg. v. Pirquet positief.

Datum.	Uur van injectie.	Uur van bloed-onderzoek.	Absoluut aant. witte bloedlich.	Procentische samenstelling.
27/II		10 v.m.	9200	29.6 pct. lymphocyt., 3.4 pct. overgangsv., 65.6 pct. leukocyt., 1.3 pct. eosinophil.
	10 v.m.			injectie van $^5/_{100}$ mg. bacillenemuls. + I.
28/II		3 n.m.	10000	28 pct. lymphocyt., 2 pct. overgangsv., 68 pct. leucocyt., 2 pct. eosinophil.
1/III		10 v.m.	9100	28.5 pct. lymphocyt., 2 pct. overgangsv., 62.5 pct. leukocyt., 4.4 pct. eosinophil.

Terwijl de temperatuur 's avonds hoogstens 37.5 bereikt, komt hij op den avond na de injectie tot 37.8°

No. 10. Mej. L.



en is dus hierin wel eene reactie op de injectie te zien.

Al is de reactie in alle drie de curven klein, vooral met het oog op die niet zoo geringe dosis ($^5/_{100}$ mg.),

toch is in de beide curven van de procentische samenstelling weer het gewone beeld te vinden van een korte relatieve leukocytose en lymphopenie.

Ook in de curve van het absolute aantal witte bloedlichaampjes zien we een kleine, korte stijging.

Vooral in de curve van het leukocytenprocent is de volgende relatieve leukopenie wel aangewezen.

No. 11. N. 15 jaar.

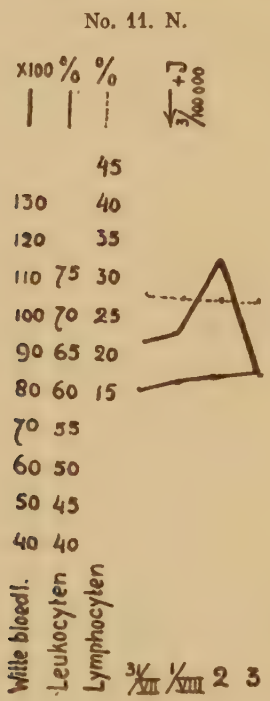
Pols 80 — hoest niet — In corde et pulmonibus geen grove afwijkingen — Abdomen licht opgezet, drukgevoelig.

Reactie vlg. v, Pirquet positief.

Datum.	Uur van injectie.	Uur van bloed-onderzoek.	Absoluut aant. witte bloedlich.	Procentische samenstelling.
31/VII		10.30 v.m.	9400	28.7 pct. lymphocyt., 6.3 pct. overgangsv., 60.6 pct. leukocyt., 3.2 pct. eosinophil.
	10 v.m.			injectie van $^3/_{100000}$ mg. bacillenemuls. + I
1/VIII		2 n.m.	9600	28.2 pct. lymphocyt., 6.2 pct. overgangsv., 61.5 pct. leukocyt., 3.1 pct. eosinophil.
2/VIII		10 v.m.	11600	27.5 pct. lymphocyt., 4.3 pct. overgangsv., 62 pct. leukocyt., 6 pct. eosinophil.
3/VIII		10 »	8500	27.5 pct. lymphocyt., 5.8 pct. overgangsv., 63.5 pct. leukocyt., 3 pct. eosinophil.

Terwijl na de injectie van de zeer kleine dosis ($^3/_{100000}$ mg.) in de procentcurven niet de geringste reactie te bespeuren valt, zien we in de curve van het absolute aantal een zeer duidelijke reactie, nl. eene

korte stijging gevolgd door eene daling. Dit is dus de eenigste patiënt bij wien we in de procentische samen-



stelling van het bloed geen verandering vinden na eene injectie.

Algemeene bespreking.

Tot nu toe heb ik in de afzonderlijke besprekingen bij iedere patiënt, niets gezegd over de eosinophile en basophile lenkocyten en over de bloedplaatjes.

Wat betreft de eosinophile en basophile lenhocyten heb ik niet een zoo regelmatige verandering in het procentische aantal meenen te kunnen ontdekken, dat het maken van curven eenige waarde zou hebben. Toch wil ik den aandacht vestigen op de soms voorkomende relatieve vermeerdering der eosinophile lenhocyten 1 of 2 dagen na eene injectie, zooals bv.:

bij No. 1	één dag	na de injectie op	5/I
	twee dagen	„ „ „ „	10/I
	één dag	„ „ „ „	17/I
bij No. 2	twee dagen	„ „ „ „	31/V
	twee „	„ „ „ „	27/VII
bij No. 3	twee „	„ „ „ „	14/VI
	drie „	„ „ „ „	1/VIII
bij No. 4	één dag	„ „ „ „	10/V
	twee dagen	„ „ „ „	23/V
bij No. 5	twee „	„ „ „ „	3/I
	één dag	„ „ „ „	31/I
bij No. 6	twee dagen	„ „ „ „	4/I
	twee „	„ „ „ „	10/I
bij No. 7	drie „	„ „ „ „	4/I
bij No. 8	twee „	„ „ „ „	17/I
bij No. 10	twee „	„ „ „ „	27/II
bij No. 11	twee „	„ „ „ „	31/VII

Na de andere injecties vinden we daarentegen óf geen vermeerdering óf eene relatieve vermindering, terwijl ook soms lang na eene injectie, als we kunnen aannemen dat de reactie afgeloopen is, nog eene relatieve vermeerdering der eosinophile cellen optreedt.

Het nauwkeurig tellen der bloedplaatjes kon voor mijn onderzoek betrekkelijk weinig waarde hebben, terwijl de daaraan verbonden technische moeilijkheden zeer groot zijn.

Wel scheen mij telkens, als de relatieve leukopenie optrad, het aantal bloedplaatjes sterk vermeerderd, maar vooral hierin kan, door toevallig samenklonteren, de schijn bedriegen. Zoo echter de schijn hier niet bedriegt, zou de verklaring mogelijk te zoeken zijn in eene vermeerderde afbraak van leukocyten.

Betrekkelijk zelden vond ik werkelijk uiteengevallen leukocyten, waarbij stukjes kern en protoplasma, los van elkaar, dooreen lagen. Zeer goed mogelijk is het, dat de leukocyten ergens anders in het lichaam uiteenvallen en dus niet, in dien toestand, in het periphere bloed te vinden zijn.

Daar ik op verschillende tijden ook gefixeerde praeparaten heb gemaakt, om telkens de tellingen te kunnnen controleeren, heb ik ook het bloedbeeld volgens Arneth bepaald. Na het zien van zoovele leukocyten, gekleurd volgens Zollikofer, ben ik geneigd het Arneth'sche bloedbeeld te beschouwen als een tellerij van het aantal stukken, waarin de kernen gewelddadig gescheurd zijn door het fixatie- en kleuringsproces, dat wij hen hebben doen ondergaan,

Als we bloed, naar Zollikofer gekleurd, in een capillaire laag met sterke vergrooting (immersie bv.) bekijken, zien we tot hoogstens 3 kernen in de neutrophile leukocyten, en bij het omrollen zien we die 3 nu eens schijnbaar versmelten tot één, dan weer verschijnen als een dikkere (de projectie van 2, die elkaar voor een gedeelte bedekken) en een kleinere (de derde). Al naarmate de ligging, waarin de cel gefixeerd wordt, zou men dus 3, 2 of 1 kern erin zien.

Nu is echter vreemd, dat ik, terwijl ik ook van eenige gezonde menschen Arneth'sche bloedbeelden heb gemaakt, vaak de procentische samenstelling vond, zooals Arneth die opgeeft, in aanmerking genomen, dat hij zelf een verschil tot 10% toestaat!

Is dit nu te verklaren door aan te nemen, dat een kern uiteenvalt in een vast aantal deelen als hem geweld wordt aangedaan — en dat dit aantal door verschillende pathologische invloeden gewijzigd wordt? Of is het, gegeven x bloedlichaampjes met a, b, c, d of e kernen, volgens de leer der variaties en permutaties uit te rekenen? Of eindelijk is het eene toevalligheid, gunstig beïnvloed door den wil van den onderzoeker om tot dien uitkomst te geraken? Immers ieder, die Arneth's bloedbeelden gemaakt heeft, zal toegeven, dat het in vele cellen onmogelijk is, het juiste aantal kernen te bepalen, want meestal zijn er bij het verstellen der micrometer-schroef fijnere of minder fijne verbindingsbruggetjes tusschen de verschillende kernstukken te ontdekken. Arneth [1]) zelf zegt, dat die verwaarloosd moeten worden en praefereert daarom eene minder goede kleuring en fixatie boven eene absoluut goede. Doch waar is nu practisch de grens? Wanneer en bij welke dikte mogen we een verbindingsbruggetje verwaarloozen?

Dat wel degelijk fixatie en kleuring invloed op het Arneth'sche bloedbeeld kunnen hebben, moge aangetoond zijn met dit onderzoek:

Van denzelfden druppel bloed van een gezond mensch maakte ik verschillende praeparaten, waarvan ik sommige volgens Jenner, andere volgens Leishmann kleurde, terwijl ik enkele langer aan de lucht liet drogen dan

---

1) Die neutrophile weisze Blutkörperchen bei Infektionskrankheiten, 1910, blz. 12.

andere. Ik kwam door telling van telkens 500 bloedlichaampjes tot dit resultaat:

kleuring	droogtijd	1e klasse, (1 kern)	2e klasse, (2 kern.)	3e klasse, (3 kern.)	4e klasse, (4 kern.).	5e klasse.
Jenner	5 min.	4%	35%	39%	21%	1%
Jenner	3 uur	21 „	48 „	25 „	6 „	
Leishmann	5 min.	5 „	46 „	33 „	15 „	1 „
Leishmann	3 uur	5 „	27 „	45 „	19 „	4 „
Normaal vgl. Arneth		5 „	35 „	41 „	17 „	2 „

We zien hier dus, vooral bij het 2e praeparaat, dat door wijziging in de fixaite een zoo grof verschil in het bloedbeeld kan ontstaan, dat, zoo men niet zeker is alle praeparaten volkomen op dezelfde wijze behandeld te hebben, geen waarde aan een onderzoek volgens Arneth te hechten is.

Van eenige patienten heb ik praeparaten uitgezocht die zooveel mogelijk op dezelfde wijze behandeld zijn, om na te gaan of eene tuberculineinjectie op zichzelf of de geheele tuberculinebehandeling een duidelijken invloed op het Arneth'sche bloedbeeld had.

Bij patient No. 1 kreeg ik zeer onregelmatige uitkomsten, zonder dat de verschuiving van het bloedbeeld duidelijk op rekening van de injecties kon gesteld worden. Zoo vond ik o.a.:

14/I 2 dagen na de injectie op 12/1: 38% 1e klasse, 37% 2e klasse, 20% 3e klasse, 5% 4e klasse, 0% 5e klasse.

17/I dadelijk na de injectie op 17/I: 15% 1e klasse, 44% 2e klasse, 35% 3e klasse, 6% 4e klasse, 0% 5e klasse.

19/I 2 dagen na de injectie op 17/I: 4% 1e klasse, 37% 2e klasse, 45% 3e klasse, 12% 4e klasse, 2% 5e klasse.

19/II 2 dagen na de injectie op 17/II: 20% 1e klasse. 40% 2e klasse, 29% 3e klasse, 9% 4e klasse, 2% 5e klasse.

27/VII 1 dag na de injectie op 26/VII: 16% 1e klasse, 49% 2e klasse, 27% 3e klasse, 8% 4e klasse, 0% 5e klasse.

Terwijl bij de telling op 19/I het bloedbeeld normaal was, was het bij alle andere tellingen naar links verschoven, zeer sterk op 14/I, hetgeen dus volgens Arneth de prognose op infaust zou doen stellen. Klinisch is tot nu toe het tegendeel gebleken. Als tegenstelling wil ik het bloedbeeld van patiënt No. 8, klinisch, en eenige tijd later ook pathologisch-anatomisch, in zeer slechten toestand, noemen, dat volgens Arneth beter is dan dat van patiënt No. 1:

10/VIII 10% 1e kl., 40% 2e kl., 37% 3e kl., 8% 4e kl., 1% 5e kl.

Bij patiënten No. 2 kreeg ik regelmatiger uitkomsten, zonder dat de injecties eenigen invloed bleken te hebben, noch ieder afzonderlijk, noch als geheel, d. w. z. het bloedbeeld na afloop van den kuur was niet noemenswaard beter dan aan het begin. Zoo vondt ik bv.: op

31/V vóór de injectie 17% 1e kl., 42% 2e kl., 31% 3e kl., 10% 4e kl., 0% 5e kl.

3/VI 3 dagen na de injectie 16% 1e kl., 45% 2e kl., 28% 3e kl., 9% 4e kl., 2% 5e kl.

12/VI 12 dagen na de injectie 15% 1e kl., 41% 2e kl., 36% 3e kl., 5% 4e kl., 3% 5e kl.

5/VIII 8 dagen na de injectie 13% 1e kl., 48% 2e kl., 29% 3e kl., 10% 4e kl.

Ook hier vinden we dus het bloedbeeld naar links

verschoven en al is dat nu niet bijzonder veel, is het toch opvallend, dat van de verschillende malen, dat ik mijn eigen bloedbeeld onderzocht, het ongunstigste uitkiezende, ik vind:

5/VIII 8% 1e kl., 38% 2e kl., 38% 3e kl., 14% 4e kl., 2% 5e kl.

en van O. amanuensis 9% 1e kl., 36% 2e kl., 42% 3e kl., 13% 4e kl.

Bij patiënt No. 3 het bloedbeeld aan het begin van de tuberculine-kuur en na 2 maanden vergelijkende, vinden we ongeveer gelijken uitkomst, een vrij normaal beeld:

14/VI 9% 1e kl. 44% 2e kl. 39% 3e kl., 7% 4e kl., 1% 5e kl.

5/VIII 10% 1e kl., 48% 2e kl., 34% 3e kl., 8% 4e kl.

Uit dit onderzoek meen ik te mogen concludeeren, dat het nagaan van het bloedbeeld volgens Arneth geen waarde heeft voor de regeling der tuberculine-behandeling, al moge het dan zooals Arneth e. a. beweren, wel aanwijzingen omtrent de prognose geven.

Terwijl ik nu de meest sprekende series van mijne bloedonderzoeken besproken heb, wil ik mijne uitkomsten vergelijken, met de voornaamsten, die in de litteratuur te vinden zijn.

Botkin heeft bij zijn onderzoek niet gelet op de procentische samenstelling van het bloed, maar alleen op het absolute aantal van de verschillende vormen. Hij vindt dan een acute lenkocytose van alle vormen. Hoewel ik ook soms het aantal lymphocyten na eene injectie vermeerderd vond, en wel bij die injecties waar eene zeer sterke vermeerdering van het geheele aantal witte bloedlichaampjes op volgde, kan ik toch niet zijne bevinding geheel bevestigen. Wat de overige vier punten van zijne publicatie betreft (zie blz. 12) kan ik geheel met hem meegaan — behalve dat ik den tijd van het optreden der tuberculinereactie niet stel op 16—24 uur na de injectie, daar ik in eenige gevallen reeds na 2 uur eene verandering in de bloedsamenstelling gevonden heb.

Ehrlich, Minkowsky, Sabli en Grawitz hebben na de

injecties eene absolute vermeerdering van lymphocyten gevonden — terwijl Rieder, Tschistowitsch. Bischoff e. a. eene neutrophile leukocytose vonden. — Hoewel schijnbaar elkaar tegensprekende, kunnen beide groepen volgens mijn onderzoek gelijk hebben, al naarmate langer of korter na de injectie het bloedonderzoek gedaan is.

Fauconnet heeft een onderzoek gepubliceerd over 11 patiënten en ontkent op grond daarvan eenige lymphocytose na tuberculine-injecties, beschouwt publicaties daaromtrent zelfs als een verhaal, dat in de litteratuur rondwaait naar aanleiding van één geval eens door Grawitz beschreven!

Hij zelf onderzocht het bloed van die 11 patiënten ongeveer drie maal, vaak zelfs slechts één of tweemaal na eene injectie. Bij het nagaan van zijne tabellen valt het zeer lage cijfer van het lymphocytenprocent op: 3% komt daarin herhaaldelijk voor — ik zelf vond nooit minder dan 14%, terwijl ook in andere publicaties dat cijfer nooit veel minder is.

Ik kan zijne conclusie dus niet onderschrijven en acht zijne bewijsgronden te gering, om tegen mijn onderzoek te kunnen opwegen.

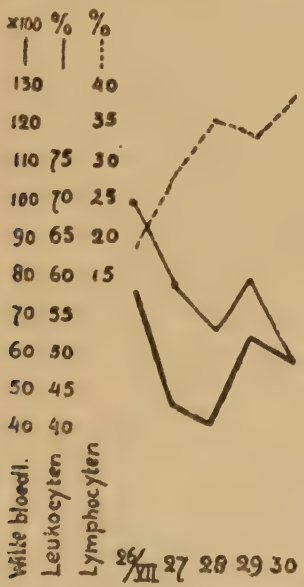
Wat betreft de publicaties, die een vermeerdering der eosinophile cellen beschrijven (Bisschoff, Grawitz), deze zijn gering in aantal en gebaseerd op slechts 2 en 3 gevallen, en daarom zijn zij ook door mijn onderzoek bevestigd, daar ik ook immers in enkele gevallen een eosinophilie gevonden heb, doch lang niet zoo groot als genoemde onderzoekers publiceeren.

Door de meeste onderzoekers wordt eene verklaring van hunne bevindingen gegeven, welke verklaringen natuurlijk vaak ver uiteenloopen. Als ik uit die verklaringen er een wil destilleeren, die mij in verband met mijne onderzoekingen eenigszins plausibel toeschijnt, dan zou ik de eerste leukocytose willen opvatten, als de gewone verdedigingsreactie van het lichaam tegen bacteriën en bacteriegiffen als vreemde lichamen en als noxen, terwijl de daarop volgende relatieve lymphocytose het gevolg zou kunnen zijn van de specifieke werking van het tuberculine.

Deze specifieke werking zou b.v. kunnen bestaan in eene prikkeling van het lymphatisch apparaat. We weten, dat de tuberculose eene groote voorliefde daarvoor heeft, en zeker zal alleen bij zeer hooge uitzondering misschien een tuberculeuse haard in een lichaam gevonden kunnen worden, zonder dat eenig deel van het lymphatisch apparaat aangedaan is.

Dat echter ook andere stoffen bij injectie een soortgelijke reactie te voorschijn kunnen roepen, bleek mij zeer toevallig. Gedurende mijn onderzoek heb ik verschillende malen mijn eigen bloed onderzocht, telkens eenige dagen achter elkaar, als contrôle, om geen mogelijk normaal voorkomende golfbeweging als eene bijzondere reactie aan te zien. Gewoonlijk bevatte mijn bloed tusschen 15 en 21 % lymphocyten en tusschen 63 en 68 % neutrophile leukocyten. Nu had ik op 25/VII een revaccinatie ondergaan, en vond ik mijn bloed aldus:

Datum.	Aant. witte bloedl.	Procentische samenstelling.
26/VII	7500	18.6 pct. lymphocyten, 6.6 pct. overgangsvormen, 69.8 pct. leukokyten 4 pct. eosinophilen.
27 VII	4700	29.7 pct. lymphocyten, 6.3 pct. overgangsvormen, 59.5 pct. leukocyten, 4.2 pct. eosinophilen.
28/VII	4200	35.7 pct. lymphocyten, 4.7 pct. overgangsvormen, 54.7 pct. leukocyten, 2.3 pct. eosinophilen.
29/VII	6500	33.8 pct. lymphocyten, 3 pct. overgangsvormen, 60 pct. leukocyten, 3 pct. eosinophilen.
30/VII	5900	38.9 pct. lymphocyten, 8.4 pct. overgangsvormen, 49.1 pct. leukocyten, 1.6 pct. eosinophilen.



We zien hier dus een kleine leukocytose, gevolgd door een sterke relatieve lymphocythose. Plaatselijk was de reactie zeer gering, er kwamen geen pohpnisten op.

We hebben nu gezien dat er slechts een zeer enkel onderzoek is geplubiceerd, dat de uitkomsten van mijn onderzoek in enkele opzichten tegenspreekt en daarom meen ik des te meer waarde te mogen hechten aan de volgende conclusies, die ik uit mijn ongeveer 160 bloedonderzoeken trek:

I. Bij injectie van Neutuberkulin-Bazillenemulsion, met of zonder toevoeging van jodium, is de reactie van het bloed regelmatiger, duidelijker en gevoeliger, dan die van de temperatuur.

II. De reactie in het bloed bestaat uit:
   a. een korte kleinere vermeerdering van het aantal witte bloedlichaampjes.
   b. een relatieven leukocytose en lymphopenie gevolgd door eene grootere en langerdurende relatieve lymphocytose en leukopenie — en wel onafhankelijk van het absoluut aantal witte lichaampjes.

III. Een snel op eene injectie volgende 2e injectie geeft nu eens eene zeer duidelijke zelfde reactie, dan weer eene onduidelijke of geen reactie in het bloed.

Mijne 1e conclusie wordt ook gestaafd door het feit, dat temperatuur-reacties nooit en vooral bij phthisici niet betrouwbaar zijn.

Immers Köhler en Behr [1]) hebben aangetoond dat bij phthisici eene suggestieve injectie-koorts kan bestaan, die soms 3° kan bedragen. Trouwens de invloed van

1) Deutsches Archiv f. klin. Medisin 1905. Bd. 82 blz. 340.

suggestie op de temperatuur is al meermalen bewezen [1]).

Wat betreft de 3e conclusie wil ik uit de curven nog een enkel voorbeeld aanhalen. Terwijl bij patiënt N⁰. 1 de injectie op 13/I, 3 dagen na de vorige eene duidelijke relatieve leukocytose en lymphopenie verwekt, geeft de injectie op 10/II, 2 dagen na de voorgaande, in de curve geen reactie, evenmin als bij patiënt N⁰. 5 de injectie op 13/I, 2 dagen na de voorgaande. De verklaring hiervan is misschien te zoeken in eene zoogenaamde negatieve phase, waarin het bloed zou kunnen verkeeren, optredende korten tijd na eene injectie, waarin eene tweede injectie geen of weinig invloed vertoont.

Hiermede spreek ik dus eenigszins tegen de publicatie van G Etienne, Remy en Boulangier [2]):

Recherches sur les variations leukocytaires pendant les periodes d'anaphylaxie:

Il en resulte, que l'ètat anaphylactique ne modifie pas d'une façon régulière la formule leukocytaire, que ces modifications ne sont pas assez sensibles et que l interprétation de la réaction doit être cherchée ailleurs.

---

1) Jendrassik Neurologisch Zentralblatt No. 11 1888.
v. Kraft-Ebing: Experimentelle Studie auf den Gebiet des Hypnotismus 1893.
Hutinell: Semaine medicale 1895 16 Maart.
Haak: Archiv. f. emperim. Path. is Pharmacol. 38. Sep. abdr.
Fürst: Deutsche med. Wochenschrift 1900 No. 14.
Smidt: Müncher med. Wochenschrift 1904 No. 18.
Petruschky: Berliner Kliniek 1904 Heft 188.
2) Bulletin de la Société de Biologie. 6 Août 1909.

De beteekenis, die de uitkomst van dit onderzoek mogelijk zou kunnen hebben, is eene juistere bepaling bij eene tuberculine-behandeling van het gunstigste tijdstip voor volgende injecties. De indicaties, die daarvoor nu gebezigd worden, de algemeene toestand en de temperatuur, zijn subjectief en onbetrouwbaar, terwijl het tuberculine een te gevaarlijk middel is om zonder scherpe indicaties te mogen toepassen.

STELLINGEN.

STELLINGEN.

I.

Bij een haematologisch onderzoek is meer te letten op de verhouding der verschillende soorten witte bloedlichaampjes, dan op het absolute aantal.

II.

De indicatie voor volgende injecties bij een tuberculine-kuur is meer van het bloedbeeld, dan van het temperatuurverloop afhankelijk te stellen.

III.

Afgezien van de twijfelachtige waarde van het Arneth'sche bloedbeeld, is het onderzoek daarvan te veel afhankelijk van de kleuring, om in het gebied van den medicus-practicus te vallen.

IV.

Bij de differentiaal-diagnose tusschen carcinoma en ulcus ventriculi is nóch het vinden van vrij zoutzuur beslissend voor ulcus, nóch het vinden van hypo- of anaciditeit voor carcinoma.

V.

De tubuli recti van Bellini oefenen geen secretorische functie uit.

VI.

Zoodra ettervorming in een hordeolum optreedt is incisie aangewezen.

VII.

Vergiftigheid en agglutinatievermogen van ricine zijn eigenschappen van hetzelfde bestanddeel.

VIII.

Bij gebarsten extra-uterine graviditeit is laparotomie geïndiceerd.

IX.

Zoodra de diagnose ileus hoogst waarschijnlijk is, moet de patient in een kliniek worden opgenomen.

X.

Tandextracties onder plaatselijke anaesthesie zijn in de graviditeit geoorloofd.

XI.

Amentia is niet op te vatten als eene variëteit van dementia praecox.

XII.

Een hernia bij een werkman, die zwaren lichamelijken arbeid moet verrichten, is met radikaaloperatie te behandelen.

XIII.

Alcoholonthoudings-delirium bestaat niet.

XIV.

De glandulae parathyreoïdeae ontstaan uit 3de en 4de kieuwboog.

XV.

De groote verkaasde gummata in de lever zijn geen afgekapselde, ischaemische, nekrotische haarden, doch ontstaan door secundaire verkazing van weefsel, gevormd door eene proliferatieve ontsteking.

XVI.

Een circulair gipsverband bij een fractuur verwijdere men zoo spoedig mogelijk.

XVII.

Bij aandoeningen van den nervus opticus verzuime men niet de neusbijholten te onderzoeken en c.q. te behandelen.

XVIII.

Het is eene dringende noodzakelijkheid, dat de herkenning en behandeling der eenvoudige ziekten van neus en oor bij het artsexamen geeischt worden.